



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup>:</b> <b>C07H 13/04, 15/04, C07D 309/10, C08F 24/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 97/33896</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 18 September 1997 (18.09.97)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/US97/03982 <b>(22) International Filing Date:</b> 13 March 1997 (13.03.97) <b>(30) Priority Data:</b> 08/616,294      15 March 1996 (15.03.96)      US 08/717,265      20 September 1996 (20.09.96)      US <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> GELTEX PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 303 Bear Hill Road, Waltham, MA 02154 (US). <b>(72) Inventors; and</b> <b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> MANDEVILLE, W., Harry, III. [US/US]; 7 Pillings Road, Lynnfield, MA 01940 (US). PETERSEN, John, S. [US/US]; 1 Bellantoni Drive, Acton, MA 01720 (US). GARIGAPATI, Venkata, R. [IN/US]; 33-19 Middlesex Circle, Waltham, MA 02154 (US). NEENAN, Thomas, X. [IE/US]; 71 St. Mary's Street No. 2, Boston, MA 02215 (US). <b>(74) Agents:</b> BROOK, David, E. et al.; Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C., Two Militia Drive, Lexington, MA 02173 (US).		<b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
<b>(54) Title:</b> POLYVALENT POLYMERS FOR THE TREATMENT OF ROTAVIRUS INFECTION  <b>(57) Abstract</b> <p>The present invention includes polymerizable monomers comprising a fucoside moiety. In one embodiment, the monomer has a polymerizable functional group, such as an olefinic bond, to which the fucoside moiety is attached by a spacer group, for example, an alkylene group, or an alkylene group wherein one or more carbon atoms are substituted by heteroatoms, such as oxygen, nitrogen or sulfur atoms. The present invention also includes polymers comprising one or more fucoside moieties, such as pendant fucoside moieties, which can inhibit or prevent rotavirus infection in a mammal. Such a polymer can comprise, for example, a monomer of the present invention. The polymer can be a homopolymer or a copolymer, and can have, for example, a polyacrylamide, polyacrylate or polystyrene backbone. In another embodiment, the present invention comprises a method for treating a rotavirus infection in a mammal, for example, a human, by administering to the mammal a therapeutically effective amount of a polymer comprising one or more glycoside moieties, such as pendant glycoside moieties. The glycoside moieties can be, for example, fucoside moieties or sialic acid moieties. The polymer can be a homopolymer or a copolymer. In one embodiment, the polymer is a copolymer comprising a glycoside-bearing monomer and a hydrophobic monomer. In another embodiment, the polymer to be administered comprises two or more different glycoside-bearing monomers.</p>		

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-515081

(P2002-515081A)

(43) 公表日 平成14年5月21日 (2002.5.21)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

C 0 8 F 20/58

C 0 8 F 20/58

A 6 1 K 31/785

A 6 1 K 31/785

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/12

C 0 7 D 309/10

C 0 7 D 309/10

C 0 7 H 5/06

C 0 7 H 5/06

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-532843  
(86) (22) 出願日 平成9年3月13日 (1997.3.13)  
(85) 翻訳文提出日 平成10年9月14日 (1998.9.14)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 7 / 0 3 9 8 2  
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 3 3 8 9 6  
(87) 国際公開日 平成9年9月18日 (1997.9.18)  
(31) 優先権主張番号 0 8 / 6 1 6 , 2 9 4  
(32) 優先日 平成8年3月15日 (1996.3.15)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)  
(31) 優先権主張番号 0 8 / 7 1 7 , 2 6 5  
(32) 優先日 平成8年9月20日 (1996.9.20)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ジェルテックス ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
02154 ワルタム、ナイン フォース ア  
ヴェニュー  
(72) 発明者 マンデヴィル、ダブリュ. ハリー、ザ・サ  
ード  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
01940 リンフィールド、ピリングス ロ  
ード 7  
(74) 代理人 弁理士 細田 芳徳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ロタウイルス感染治療用多価ポリマー

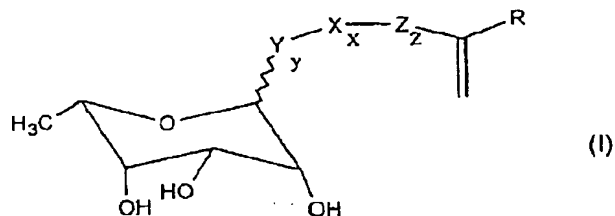
(57) 【要約】

本発明は、フコシド部分を含有する重合可能なモノマーを含む。1つの態様において、該モノマーは、アルキレン基または1以上の炭素原子が酸素、窒素もしくはイオウ原子等のヘテロ原子により置換されたアルキレン基等のスパーサー基によりフコシド部分が付着するオレフィン結合等の重合可能な官能基を有する。また、本発明は、哺乳動物におけるロタウイルス感染を阻害または予防可能なペンダントフコシド部分等の1種以上のフコシド部分を含有するポリマーも含む。かかるポリマーは、例えば、本発明のモノマーを含有することができる。該ポリマーは、ホモポリマーまたはコポリマーであってもよく、例えば、ポリアクリルアミド、ポリアクリレートまたはポリスチレン骨格を有してもよい。別の態様において、本発明は、ペンダントグリコシド部分等の1種以上のグリコシド部分を含有するポリマーの治療有効量を哺乳動物に投与することにより、ヒト等の哺乳動物におけるロタウイルス感染の治療方法を含有する。該グリコシド部分は、例えば、フコシド部分またはシアル酸部分であってもよい。該ポリマーは、ホモポリマーまたはコ

ポリマーであってもよい。1つの態様において、該ポリマーは、グリコシド担持モノマーおよび疎水性モノマーを含有するコポリマーである。別の態様において、投与されるポリマーは、2種以上の異なるグリコシド担持モノマーを含有する。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 式I、

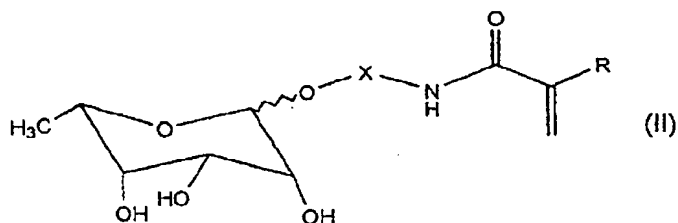


(式中、フコシド部分は $\alpha$ -もしくは $\beta$ -L-フコシド部分または $\alpha$ -もしくは $\beta$ -D-フコシド部分であり、Xはスペーサー基であり、Yは $\text{CH}_2$ もしくはNH基、または酸素もしくは硫黄原子であり、Zはアミドカルボニル、オキシカルボニル、フェニレン、アミノもしくはアミノメチレン基、または酸素原子であり；x、yおよびzはそれぞれ独立して0または1、およびRは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー。

2. Xが直鎖もしくは分岐、置換もしくは非置換アルキレン基または1つ以上の炭素原子がヘテロ原子により置換されたアルキレン基である請求項1記載のモノマー。

3. Xが $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ からなる群より選ばれる請求項2記載のモノマー。

## 4. 式II、



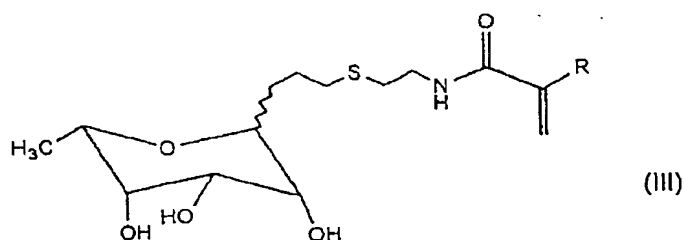
(式中、Xはスペーサー基であり、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)を有する請求項1記載のモノマー。

5. Xが直鎖もしくは分岐、置換もしくは非置換アルキレン基または1つ以上の

炭素原子がヘテロ原子により置換されたアルキレン基である請求項4記載のモノマー。

6. Xがー(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>ー、ーCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ーおよびーCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>からなる群より選ばれる請求項5記載のモノマー。

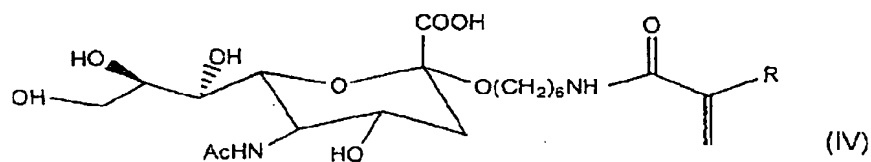
7. 式III、



(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)を有する請求項1記載のモノマー。

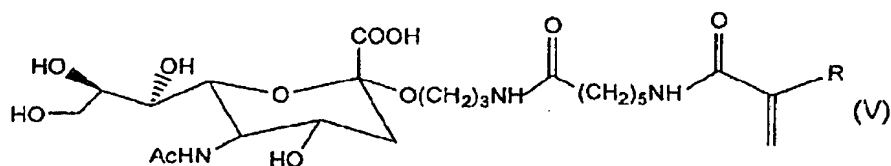
8. フコシド部分が該フコシド部分のアノマー炭素原子に直接結合した炭素原子を介して、重合可能な単位に結合しているフコシド担持モノマー。

9. 式IV、



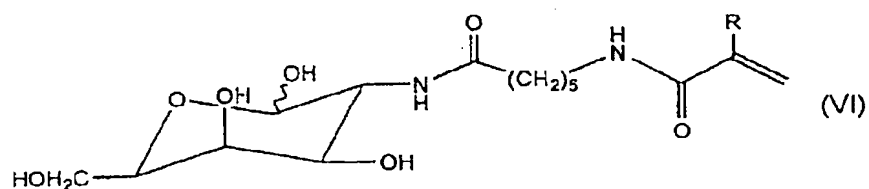
(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー。

10. 式V、



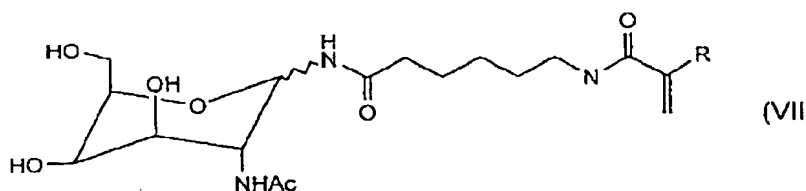
(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー。

11. 式VI、



(式中、RはH、メチルまたはエチルである)のモノマー。

12. 式VII、

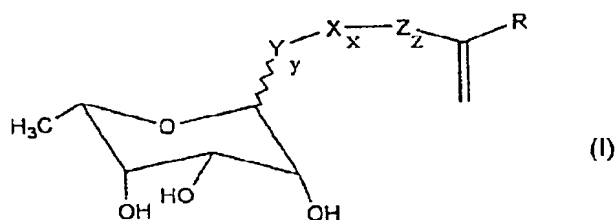


(式中、RはH、メチルまたはエチルである)のモノマー。

13. 請求項1のモノマーを含むポリマー。

14. さらにアクリルアミドを含む請求項13記載のポリマー。

15. 約20モルパーセントから約30モルパーセントまでの式I、



(式中、フコシド部分は $\alpha$ -もしくは $\beta$ -L-フコシド部分または $\alpha$ -もしくは $\beta$ -D-フコシド部分であり、Xはスペーサー基であり、YはCH<sub>2</sub>もしくはNH基、または酸素もしくは硫黄原子であり、Zはアミドカルボニル、オキシカルボニル、フェニレン、アミノもしくはアミノメチレン基、または酸素原子であり；x、yおよびzはそれぞれ独立して0または1、およびRは水素原子またはメ

チルもしくはエチル基である)のモノマーを含む請求項13記載のポリマー。

16. 請求項4のモノマーを含むポリマー。

17. 請求項7のモノマーを含むポリマー。

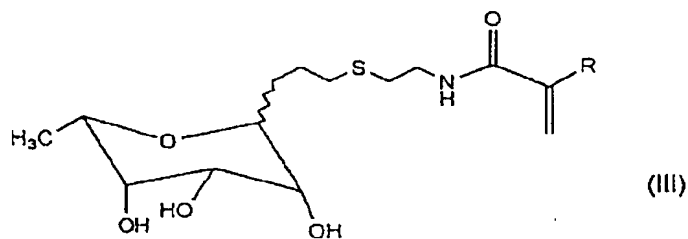
18. 請求項8のモノマーを含むポリマー。
19. 請求項9のモノマーを含むポリマー。
20. 請求項10のモノマーを含むポリマー。
21. 請求項11のモノマーを含むポリマー。
22. 請求項12のモノマーを含むポリマー。
23. グリコシド部分および疎水性基により置換された高分子骨格を含むポリマー。
24. グリコシド部分がフコシド部分またはシアル酸部分である請求項23記載のポリマー。
25. さらに疎水性モノマーを含む請求項13記載のポリマー。
26. さらに疎水性モノマーを含む請求項20記載のポリマー。
27. グリコシド担持モノマーおよび疎水性モノマーを含む請求項23記載のポリマー。
28. 疎水性モノマーが疎水性基を含む請求項27記載のポリマー。
29. 疎水性基がノルマルもしくは分岐、置換もしくは非置換  $C_2-C_{18}$  -アルキル基またはアリール基である請求項28記載のポリマー。
30. 疎水性モノマーがN-n-デシルアクリルアミドまたはN-イソプロピルアクリルアミドである請求項29記載のポリマー。
31. さらに中性の親水性モノマーを含む請求項27記載のポリマー。
32. 中性の親水性モノマーがアクリルアミドまたはN-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミドである請求項31記載のポリマー。
33. 第一のグリコシド部分および第一のグリコシド部分と構造的に異なる、少なくとも1つの追加のグリコシド部分により置換された高分子骨格を含むコポリマー。
34. フコシド担持モノマーおよびシアル酸担持モノマーを含む請求項33記載のコポリマー。
35. フコシド担持モノマーおよびアミノガラクトース担持モノマーを含む請求項33記載のコポリマー。

36. シアル酸担持モノマーおよびアミノガラクトース担持モノマーを含む請求項33記載のコポリマー。

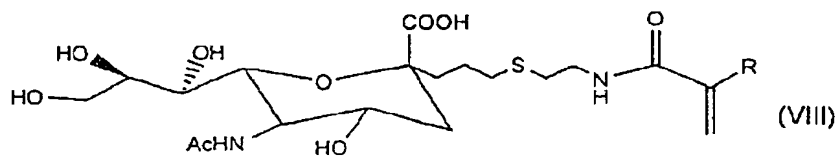
37. さらに中性の親水性モノマーを含む請求項33記載のコポリマー。

38. 中性の親水性モノマーがアクリルアミドまたはN-(2-ヒドロキシエチルアクリルアミド)である請求項37記載のポリマー。

39. 式III

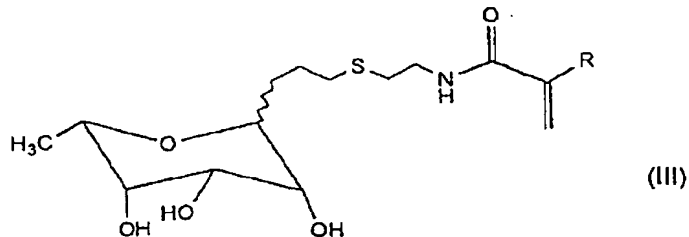


(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー、および式VIII、

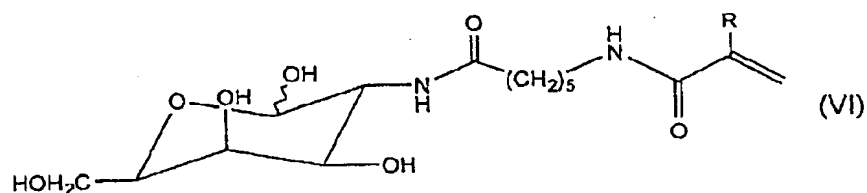


(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマーを含む請求項34記載のコポリマー。

40. 式III

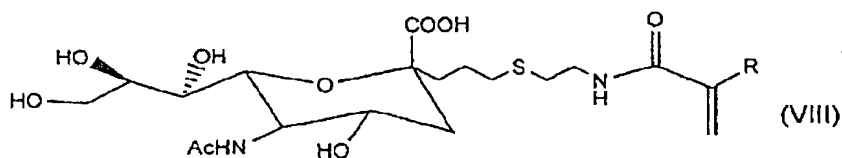


(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー、および式VI、

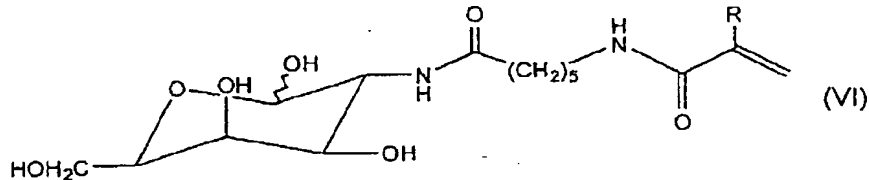


(式中、RはH、メチルまたはエチルである)のモノマーを含む請求項35記載のコポリマー。

41. 式VIII、



(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー、および式VI、



(式中、RはH、メチルまたはエチルである)のモノマーを含む請求項36記載のコポリマー。

42. 1つ以上のグリコシド部分により置換された高分子骨格を含むポリマーの治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるロタウイルス感染を治療する方法。

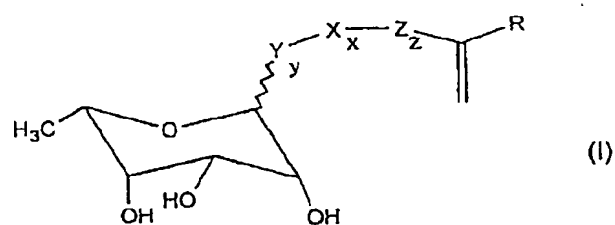
43. ポリマーがさらにポリアクリルアミド、ポリアクリレート、ポリスチレンまたはポリ(ビニルアルコール)骨格を含む請求項42記載の方法。

44. グリコシド部分がシアル酸部分である請求項42記載の方法。

45. グリコシド部分がフコシド部分である請求項42記載の方法。

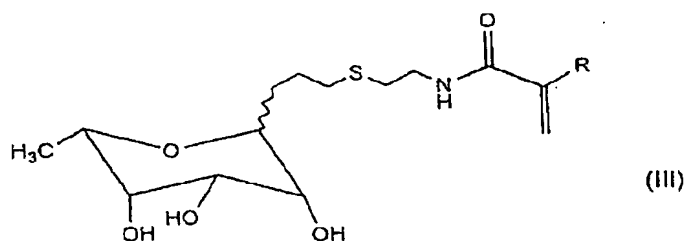
46. ポリマーが式I、





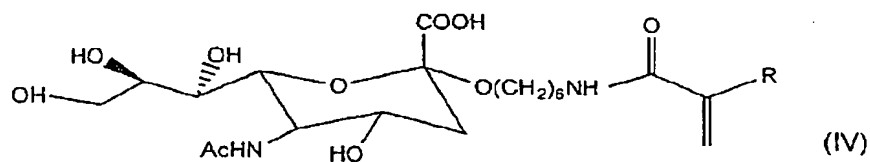
(式中、フコシド部分は $\alpha$ -もしくは $\beta$ -L-フコシド部分または $\alpha$ -もしくは $\beta$ -D-フコシド部分であり、Xはスペーサー基であり、Yは $\text{CH}_2$ もしくはNH基、または酸素もしくは硫黄原子であり、Zはアミドカルボニル、オキシカルボニル、フェニレン、アミノもしくはアミノメチレン基、または酸素原子であり；x、yおよびzはそれぞれ独立して0または1、およびRは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマーを含む請求項45記載の方法。

47. ポリマーが式III、



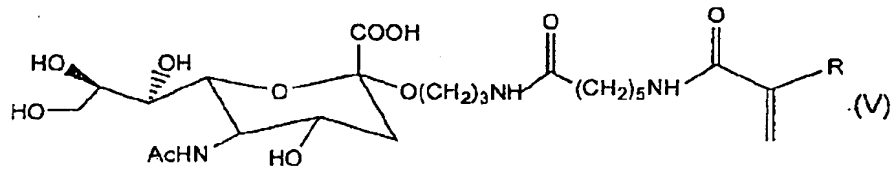
(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマーを含む請求項46記載の方法。

48. ポリマーが式IV、



(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマーを含む請求項44記載の方法。

49. ポリマーが式V、

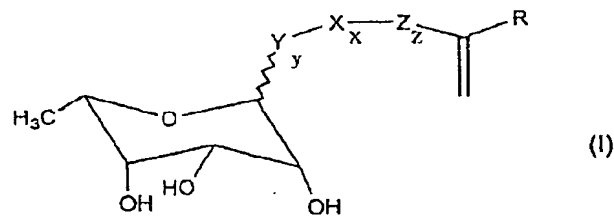


(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマーを含む請求項4記載の方法。

50. グリコシド担持モノマーおよび疎水性モノマーを含むコポリマーの治療有効量を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるロタウイルス感染を治療する方法。

51. グリコシド担持モノマーがフコシド担持モノマーまたはシアル酸担持モノマーである請求項50記載の方法。

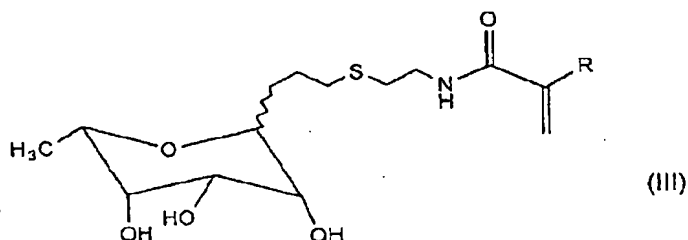
52. フコシド担持部分が式I、



(式中、フコシド部分は $\alpha$ -もしくは $\beta$ -L-フコシド部分または $\alpha$ -もしくは $\beta$ -D-フコシド部分であり、Xはスペーサー基であり、YはCH<sub>2</sub>もしくはN

H基、または酸素もしくは硫黄原子であり、Zはアミドカルボニル、オキシカルボニル、フェニレン、アミノもしくはアミノメチレン基、または酸素原子であり；x、yおよびzはそれぞれ独立して0または1、およびRは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)である請求項51記載の方法。

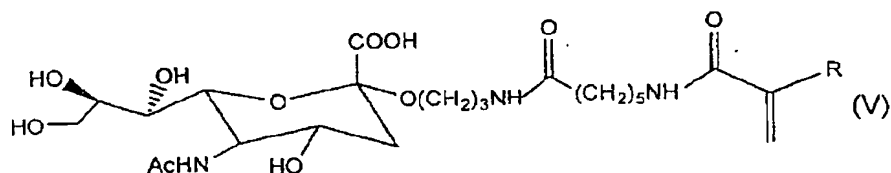
53. フコシド担持部分が式III、



(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)である請求項52

記載の方法。

54. シアル酸担持部分が式V、



(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)である請求項51

記載の方法。

55. 疎水性モノマーがノルマルもしくは分岐C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>-アルキル基またはア  
リール基を含む請求項50記載の方法。

56. 疎水性モノマーがN-イソプロピルアクリルアミドまたはN-n-デシル  
アクリルアミドである請求項55記載の方法。

57. 第一のグリコシド部分および第一のグリコシド部分と構造的に異なる、少  
なくとも1つの追加のグリコシド部分を含むポリマーの治療有効量を哺乳動物に  
投与する工程を含む、哺乳動物におけるロタウイルス感染を治療する方法。

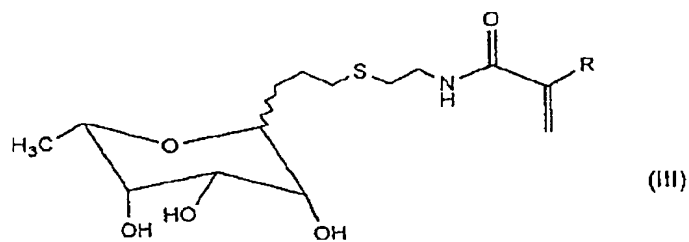
58. ポリマーがフコシド担持モノマーおよびシアル酸担持モノマーを含む請求  
項57記載の方法。

59. ポリマーがフコシド担持モノマーおよびアミノガラクトース担持モノマー  
を含む請求項57記載の方法。

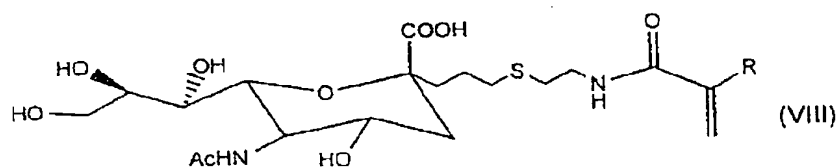
60. コポリマーがシアル酸担持モノマーおよびアミノガラクトース担持モノマ  
ーを含む請求項57記載の方法。

61. ポリマーがさらに中性の親水性モノマーを含む請求項57記載の方法。

62. ポリマーが式III、

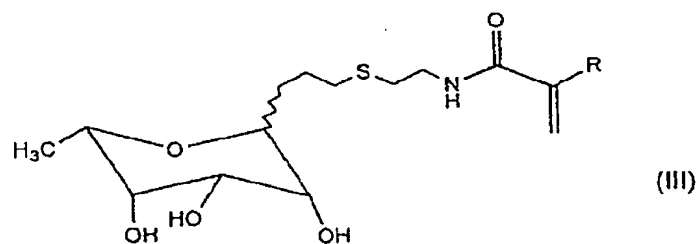


(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー、および式VIII、

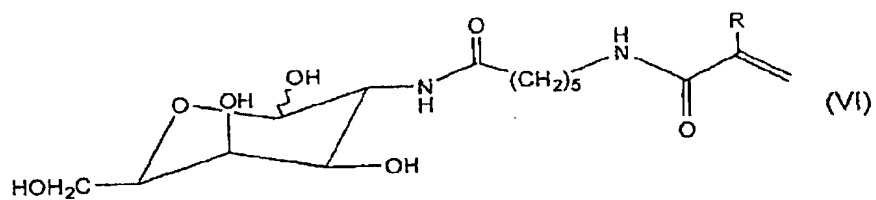


(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマーを含む請求項58記載の方法。

63. ポリマーが式III、

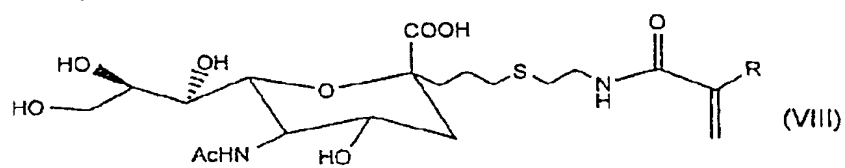


(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー、および式VI、

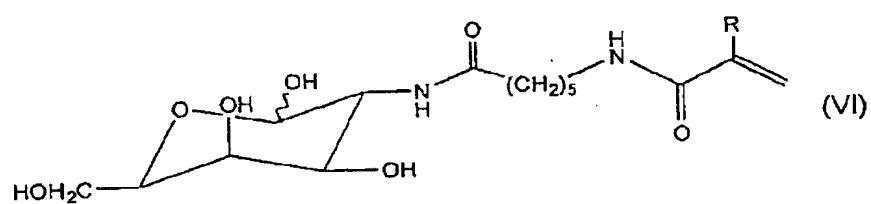


(式中、RはH、メチルまたはエチルである)のモノマーを含む請求項59記載の方法。

64. ポリマーが式VIII、



(式中、Rは水素原子またはメチルもしくはエチル基である)のモノマー、および式VI、



(式中、RはH、メチルまたはエチルである)のモノマーを含む請求項60記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

ロタウイルス感染治療用多価ポリマー発明の背景

ヒトロタウイルス感染は、乳児および幼児における重症な下痢の主な原因であり、実質的に人生の最初の数年のいくつかの時点ですべての子どもを苦しめるものである(Glassら、Science 265:1389-1391(1994))。ロタウイルス感染が子どもの下痢による入院の20～40%の原因であり、推定870,000人の死亡の原因である開発途上国においては、状況は特に深刻である。(Blacklowら、New England J.Med. 325:252-264(1991);LeBaronら、J. Am.Med. Assoc. 264:983-988(1990))。

ロタウイルス感染治療のための現方法は、電解質の損失の再水和と補充に限られている。現在、臨床使用における感染の予防またはそうでなかろうと感染の阻害のための方法はない。

したがって、ロタウイルスによる感染の予防またはロタウイルス感染の阻害が可能な1または複数の薬剤の必要性がある。

発明の要約

本発明は、哺乳動物におけるロタウイルス感染を阻害または予防可能な1種以上のフコシド部分を含有するポリマー、かかるポリマーの合成に出発原料として供され得るモノマー、および哺乳動物のロタウイルス感染の治療におけるかかるポリマーの使用方法に関する。

本発明のモノマーは、フコシド部分を含有する重合可能なモノマーを含む。1つの態様において、該モノマーは、アルキレン基、または1以上の炭素原子が酸素、窒素もしくはイオウ原子等のヘテロ原子により置換されたアルキレン基等のスペーサー基によりフコシド部分が付着するオレフィン結合等の重合可能な官能

基を有する。

本発明のポリマーは、ペンダントフコシド部分等のフコシド部分を含有する。かかるポリマーは、ホモポリマーまたはコポリマーであってもよく、例えば、ポリアクリルアミド、ポリアクリレートまたはポリスチレン骨格を有してもよい。

1つの態様において、該ポリマーは、フコシド担持モノマーおよびアクリルアミドを含有するコポリマーである。1つの態様において、本発明のポリマーは、グリコシド担持モノマー、疎水性モノマーおよび任意に1種以上の中性の親水性モノマー等の追加のモノマーを含有するコポリマーを含む。また、2種以上のグリコシド担持モノマーおよび任意に1種の中性の親水性モノマーを含有するコポリマーも含まれる。

別の態様において、本発明は、ペンダントグリコシド部分等の1種以上のグリコシド部分を含有するポリマーの治療有効量を哺乳動物に投与することによる、ヒト等の哺乳動物におけるロタウイルス感染の治療方法を含む。該グリコシド部分は、例えば、フコシド部分またはシアル酸部分であってもよい。該ポリマーは、ホモポリマーまたはコポリマーであってもよい。1つの態様において、該ポリマーは、グリコシド担持モノマーおよびアクリルアミドを含むコポリマーである。

本発明は、いくつかの利点を提示する。本発明は、以前には存在しなかった、ロタウイルス感染の治療および予防のための薬剤および方法を提供する。さらに、フコシド担持ポリマーは、相対的に簡単に安価な糖を取り込む。

#### 発明の詳細な説明

本発明は、ペンダントグリコシド、特にフコシド部分を含有するポリマーが、腸管腔の内側を覆う細胞等の標的細胞へのロタウイルスの付着を妨害できるという発見に基づいている。シアル酸基を含む糖蛋白質がロタウイルス感染をイン・ビトロおよびイン・ビボで阻害するという報告がある(Yolk inら、J. Clin. Invest. 79:148-154(1987))。これらの糖蛋白質は、少量で単離され、キャラクタライゼーションが不十分であり、したがって、ロタウイルス感染の治療剤としては適さない。本発明は、シアル酸、フコースおよびその他関連する糖の合成ポリマーの側鎖への取り込みに関する。これは、該ウイルスとの相互作用の多くのポテンシャル部位を有するポリマーを提供し、それにより、本明細書で「多価効果」と称される多数の相互作用を介して該ウイルスに強固に結合する(Matrosovich, FEBS Letters 252:1-4(1989))。

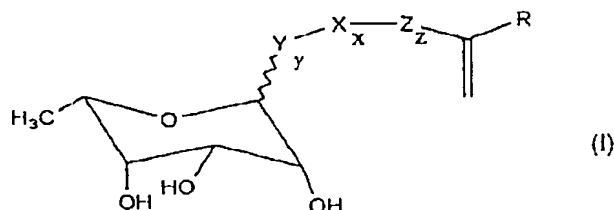
本発明の1つの側面は、1種以上のフコシド部分、好ましくはペンダントフコシド部分を含有するポリマーを含む。本明細書で使用される「ペンダント」という用語は、ポリマー骨格の一部ではない1種以上のポリマーの側鎖の構成成分をいう。したがって、本発明のポリマーは、フコシド部分が付着する側鎖を含有する。

本明細書で使用される「モノマー」という用語は、重合化前の1種以上の重合可能な官能基を含有する分子およびポリマーの繰り返し単位の両方をいう。コポリマーは、2種以上の異なるモノマーを含有すると称される。「フコシド担持モノマー」とは、フコシド部分を含有する重合化または非重合化モノマーである。ポリマーに取り込まれた場合、フコシド担持モノマーは、ペンダントフコシド部分を構成する。

本明細書で使用される「グリコシド」という用語は、ピラノースまたはフラノースからヒドロキシルの水素原子等の水素原子の除去により得られる残基等の炭水化物残基をいうものである。通常、グリコシドは、ピラノースまたはフラノースのアノマー炭素に結合したヒドロキシル基から水素原子の除去により生成される。しかしながら、本明細書で使用される該用語は、アミノ基の水素原子の除去によるガラクトサミンに由来するガラクトサミノ部分等の他の型の糖残基をも含む。

本発明は、1種以上のフコシド部分を含有するポリマーの合成における出発原

料であるモノマーを含む。かかるモノマーは、例えば、炭素原子または酸素、窒素もしくはイオウ原子等のヘテロ原子であってもよい原子を介してスペーサー基にアノマー炭素で結合しているフコシド部分を含有する。好ましい態様において、該モノマーは、式Iのモノマーである。

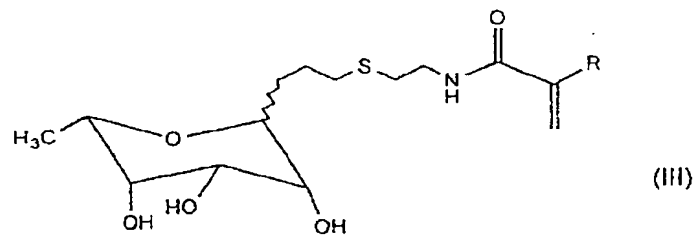
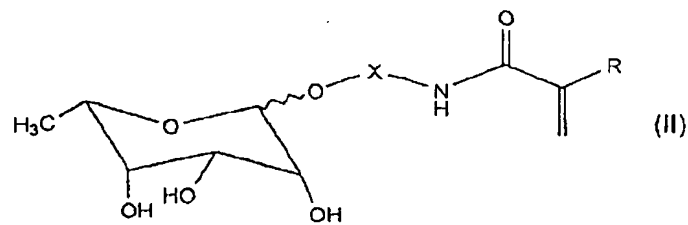




式中、Xはスペーサー基であり、直鎖状もしくは分枝鎖状、置換もしくは非置換のアルキレン基であってもよく、ここで、1以上の炭素原子は、酸素、窒素もしくはイオウ原子等のヘテロ原子により置換されてもよい。例えば、 $-(CH_2)_n-$ 基（ $n$ は約2～約12の整数である）、置換アルキレン基であるオキサアルキレン基、例えば、 $-(CH_2)_2O[(CH_2)_2O]_n(CH_2)_2-$ （ $n$ は整数である）またはチアアルキレン基、例えば、 $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$ （ $n$ および $m$ はそれぞれ整数である）が挙げられる。フコシド部分は、 $\alpha$ -もしくは $\beta$ -L-フコシド部分または $\alpha$ -もしくは $\beta$ -D-フコシド部分であってもよい。これは、式Iにおいて、糖部分にYを連結する波線により示され、いずれのアノマーに対しても参酌される。 $CH_2$ もしくはNH基または酸素もしくはイオウ原子等であって、フコシド部分のアノマー炭素原子に結合するYを介して、スペーサー基がフコシド部分に付着する。酸素原子、フェニレン基、アミドカルボニル基、オキシカルボニル基、アミノ基もしくはアミノメチレン基等であってもよいZを介して、スペーサー基が重合可能な単位に付着する。重合可能な単位は、オレフィン結合等であってもよい。Rは、水素原子またはメチルもしくはエチル基であり、 $x$ 、 $y$ および $z$ はそれぞれ独立して0または1である。

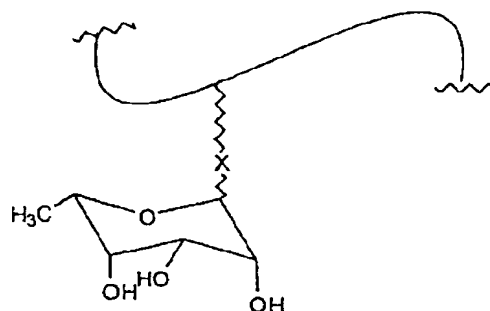
本発明のフコシド担持モノマーの追加の例としては、下記式IIおよび式IIIのモノマーである。式IIにおいて、Xは、直鎖状もしくは分枝鎖状、置換もしくは

非置換のアルキレン基等のスペーサー基であり、ここで、1以上の炭素原子は、酸素、窒素もしくはイオウ原子等のヘテロ原子により任意に置換されてもよい。例えば、ポリメチレン基、 $-(CH_2)_n-$ （ $n$ は約2～約12の整数である）、オキサアルキレン基、例えば、 $-(CH_2)_2O[(CH_2)_2O]_n(CH_2)_2-$ （ $n$ は整数である）またはチアアルキレン基、例えば、 $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$ （ $n$ および $m$ はそれぞれ整数である）が挙げられる。式IIおよび式IIIにおけるRは、水素原子またはメチルもしくはエチル基であってもよい。



また、本発明は、フコシド担持モノマーも含有し、ここで、フコシド部分は、フコシドアノマー炭素原子に直接結合した炭素原子を介して重合可能な単位に付着する。重合化の際、該モノマーは、例えば重合可能な単位がオレフィン結合である場合、付加ポリマーを生成することが可能であり、また、例えば重合可能な単位がアミノ酸もしくはヒドロキシ酸である場合、縮合ポリマーを生成することが可能である。

本発明の好ましいポリマーは、一般的な構造を有する：



〔式中、滑らかな曲線は、ポリマー骨格を示す。フコシド部分は、酸素、窒素、イオウもしくは炭素原子であるXを介して、アノマー炭素でスペーサー基（Xと滑らかな曲線との間の波線により示される）に結合することが好ましい。フコシド部分は、 $\alpha$ -もしくは $\beta$ -L-フコシド部分または $\alpha$ -もしくは $\beta$ -D-フコ

シド部分であってもよい。一般に、Xと滑らかな曲線との間の波線により示されるスペーサー基は、とりわけ、炭素、窒素、酸素およびイオウ原子を含んでもよく、好ましい態様においてはポリアクリルアミド骨格のアミド窒素等であってもよい窒素で終結する約3～約12原子の範囲の長さを有する。]

したがって、本発明のポリマーは、式I、式IIまたは式IIIのモノマーを含有するホモポリマーを含む。

また、該ポリマーは、前記式I、式IIまたは式IIIのモノマー等のフコシド担持モノマーおよび非誘導化アクリルアミド等の第2の非フコシド担持モノマーを含有するコポリマーであってもよい。かかるコポリマーは、ウイルス表面への多価結合を可能にする多数のフコシド担持モノマーを含有することが好ましい。かかるコポリマーの1つの例において、コポリマーの組成は、フコシド担持モノマーの約5モル%～約50モル%の範囲で実質的に変化させることができ、好ましくは約20モル%～約30モル%の範囲である。コポリマーは、例えば、ポリマー鎖に沿って実質的に任意に配置される2種以上の異なるモノマーを含有してもよく、また、ポリマー鎖に沿った領域を有してもよくここで、ポリマー鎖中のモ

ノマーのモル比は、コポリマー全体に対するモル比と同一であるかまたは実質的に異なる。別の態様において、該ポリマーは、式I、式IIまたは式III等のフコシド担持モノマーならびにシアル酸担持モノマーを含有するコポリマーである。さらに、かかるコポリマーは、アクリルアミド等のグリコシド部分を持たないモノマーを含有してもよい。

また、本発明のポリマーは、フコシド部分のアノマー炭素原子に直接結合する炭素原子を介してポリマー骨格に付着するフコシド部分を含有するホモポリマーおよびコポリマーも含む。かかるポリマーは、付加ポリマーまたは縮合ポリマーであってもよい。

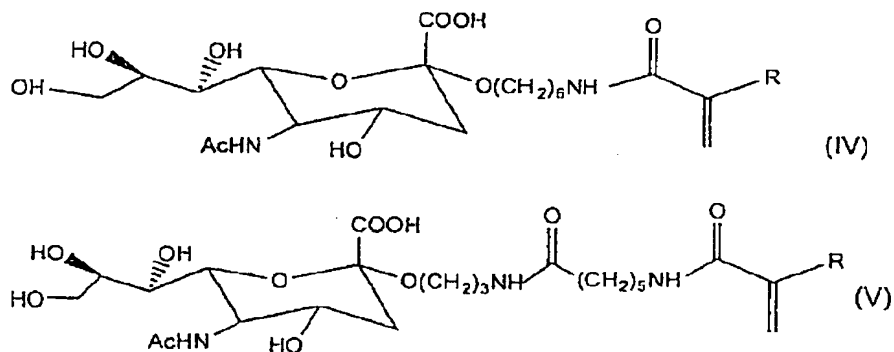
本発明に適するポリマー骨格は、低い固有の毒性を有する骨格を含む。例えば、該ポリマーは、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、ポリスチレン、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルアミン)またはポリ(エチレンイミン)骨格を含んでもよい。本発明のコポリマーは、2種以上の骨格要素の組合せを含有

してもよい。例えば、該コポリマーは、フコシド部分がアクリルアミドもしくはスチレンモノマーのいずれかまたは両方に付着しているポリ（アクリルアミド-コースチレン）コポリマーであってもよい。

本発明の利点は、フコースがポリマーへの取り込みに関して相対的に簡単で、安価な糖であるという点である。ウイルス感染の予防用ポリマーの以前の研究は、インフルエンザウイルスに集中しており、より高価なシアル酸（N-アセチルニューラミン酸）部分を含有していた（Sparksら、J. Med. Chem. 36:778-783(1993) ;Spaltensteinら、J. Am. Chem. Soc. 113:686-687(1991), Kingery-Woodら、J. Am. Chem. Soc. 114:7303-7305(1992) ;Matrosovichら、FEBS Letters 272:209-212(1990) ;Byramovaら、J. Carbohydrate Chem. 10:691-700(1991)）。さらに、フコシド担持ポリマーは、インフルエンザウイルスや他のウイルスの表面に見出され、ウイルスに近づく分子からシアル酸基を開裂し、それによりこれらの分子がウイルスに結合する能力を破壊する酵素であるノイラミニ

ディナーゼ(neuraminidase)に耐性である。したがって、フコシド担持ポリマーは、イン・ビボでシアル酸担持ポリマーよりも長く活性を維持するであろう。

また、本発明は、式IVおよびV：



（式中、Rは、水素原子またはメチルもしくはエチル基である）のシアル酸担持モノマーならびにこれらのモノマーの1種を含有するポリマーおよびコポリマーも含む。好ましい態様において、式IVまたは式Vのモノマーを含有する該ポリマーは、アクリルアミド等のグリコシド部分を持たないモノマーをさらに含有するコポリマーである。該コポリマー中の式IVまたは式Vのモノマーのモル%は、実

質的に約5%～約50%、好ましくは約20%～約30%の範囲に変えることが可能である。

別の態様において、本発明のコポリマーは、グリコシド担持モノマー、疎水性モノマーおよび任意に1種以上の追加のモノマーを含有する。疎水性モノマーは、ノルマルもしくは分枝状、置換もしくは非置換の $C_3-C_{18}$ -アルキル基またはアリール基もしくは置換アリール基等の疎水性部分を含有する。好適なアルキル置換基の例としては、フッ素もしくは塩素原子等のハロゲン原子およびフェニル基等のアリール基が挙げられる。アリール置換基としては、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ -アルキル基および $C_1-C_6$ -アルコキシ基が挙げられる。好適な疎水性モノマーとしては、 $N-n$ -デシルアクリルアミドおよび $N$ -イソプロピルアクリルアミド等の置換もしくは非置換の $C_3-C_{18}$ -アルキルアクリルアミド

が挙げられる。好適なグリコシド担持モノマーには、式I～Vのモノマーが含まれる。追加のモノマーは、例えば、アクリルアミドまたは $N$ -(2-ヒドロキシエチル)-アクリルアミド等の中性、親水性モノマーであってもよい。

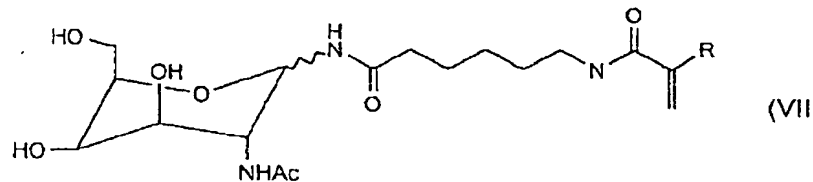
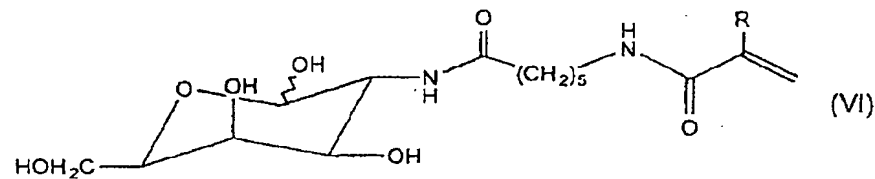
理論に拘束されることなく、糖部分と疎水性単位の両方を含有するポリマーの利点は、少なくとも2つの型の相互作用、即ち、グリコシド単位とウイルス表面上の炭水化物レセプター間の相互作用および疎水性単位とウイルス表面上の疎水性領域間の相互作用を介してウイルスに結合する能力にある。また、該ポリマー内の疎水性単位の存在は、天然に存在する宿主防御ペプチドに対して見られるように、ポリマーの組成を、分離した親水性および疎水性領域を含有する両親媒性構造に促進することもできるであろう。

グリコシド担持モノマー／疎水性モノマーコポリマーの組成は、実質的に変更することができる。コポリマーは、約5～約50モル%、好ましくは約20～約35モル%のグリコシド担持モノマー、および約5～約50モル%、好ましくは約20～約35モル%の疎水性モノマーを含有することが可能である。

本発明のコポリマーの例には、式I～IVのモノマー、 $N-n$ -デシルアクリルアミドおよびアクリルアミドまたは $N$ -(2-ヒドロキシエチル)-アクリルアミドを含有するコポリマーが含まれる。また、 $N$ -イソプロピルアクリルアミド

およびアクリルアミドまたはN-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミドを有する式I~Vのモノマーを含有するコポリマーも含まれる。

本発明のさらなる態様は、少なくとも2種の異なるグリコシド担持モノマーを含有するコポリマーを含む。該異なるグリコシド担持モノマーそれぞれが、例えば、フコシド、シアル酸またはガラクトサミノ部分等の異なるグリコシド部分を持つことが好ましい。該コポリマーは、例えば、式I~Vのモノマーまたは式VIもしくは式VIIのアミノガラクトース担持モノマーを含んでもよい。



(両式中、RはH、メチルまたはエチルである。)

好適な例には、フコシド担持モノマーおよびシアル酸担持モノマーを含有するコポリマー、フコシド担持モノマーおよびアミノガラクトース担持モノマーを含有するコポリマーならびにシアル酸担持モノマーおよびアミノガラクトシド担持モノマーを含有するコポリマーが含まれる。かかるコポリマーは、アクリルアミドまたはN-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド等の中性の親水性モノマーのような追加の非グリコシド担持モノマーを任意に含むことができる。該コポリマーは、約5~約50モル%、好ましくは約10~約35モル%の各グリコシド担持モノマーを含有することが可能である。

本発明のポリマーは、該ポリマーを生体の標的領域に到達して停まることを可能にする分子量のポリマーが好ましい。例えば、ロタウイルス感染の阻害のための薬剤であるポリマーは、腹部の管から生体の他の領域への吸収を部分的または

完全に阻止するのに十分な高分子量のポリマーであるべきであり、即ち、好ましくは、該ポリマーは、消化器に停まるべきである。該ポリマーは、約2,000ダルトン～約500,000ダルトン、好ましくは約5,000ダルトン～約150,000ダルトンの範囲の分子量を有することができる。

理論に拘束されることなく、ポリマー骨格からの2種以上の異なるグリコシド

単位ペンダントの存在は、該ポリマーを多数の型のウイルスの炭水化物レセプターに結合可能にすることにより、ウイルスに対するポリマーの結合を高めることができる。例えば、第1のウイルスレセプターは、1つのグリコシド単位に対して選択的であることが可能である一方、第2のウイルスレセプターは、別のグリコシド単位に対して選択的であることが可能である。両グリコシドを含むポリマーは、潜在的に、両レセプターと同時に相互作用し、ポリマー-ウイルス結合力を増加することができる。

本発明のポリマーは、2つの一般的なルートである、フコシド担持モノマーの直接重合又は共重合、及び活性ポリマーにおける求核性の側鎖置換を経て調製することができる。ペンダントフコシド部分を含むホモポリマーは、例えば、式I、II又はIIIのモノマーなどのフコシド担持モノマーを重合することにより、調製することができる。ペンダントフコシド部分を含むコポリマーは、フコシド担持モノマーを、非誘導化アクリルアミドなどの第二のモノマーとともに共重合することにより、調製することができる。モノマーは、例えば、当業者に周知の遊離ラジカル重合の方法を用いて重合することができる。2つのモノマー間の反応性の違いにより、コポリマー生成物におけるモノマーのモル比は、最初の反応混合物におけるモノマーのモル比と異なり得る。この反応性の違いはまた、結果的にポリマー鎖に沿ったモノマーの規則的な(non-random)分布となる。

ペンダントフコシド単位を含むポリマーへの他の合成ルートは、所望の側鎖により容易に置換される不安定な側鎖を有する中間ポリマーを経て行う。このタイプの好適なポリマーには、第一アミンと反応して、例えば、N-置換ポリアクリルアミドを形成するポリ(N-アクリロイルオキシスクシンイミド)(pNAS)が含まれる。不安定な側鎖を有する他の好適なポリマーは、第一アミン又はア

ンモニアとの反応によりN-置換ポリアクリルアミドもまた形成するポリ(4-ニトロフェニルアクリレート)である。

スペーサーグリコシド単位で置換されたアミド窒素原子及び非誘導化アミド窒

素原子を含むポリアクリルアミド骨格を有するコポリマーは、p(NAS)を、窒素がフコシド部分で終わるスペーサー基で置換された(N-アクリロイルオキシスクシンイミドモノマーに対して)1当量以下の第一アミンで処理することにより、調製することができる。次いで、残留する未反応N-アクリロイルオキシスクシンイミドモノマーを、アンモニア又は第二の第一アミンと反応させて、それぞれ、非誘導化アミド基又は各種の大きさ及び極性を有する誘導化アミド基を導入することができる。第二のアミンは、例えば、グリコシド部分又は疎水性もしくは親水性のN-置換基を有していてもよい。2種以上のアクリルアミドモノマーを含むコポリマーは、活性ポリマーを3つ以上の第一アミン又はアンモニアと反応させることにより、調製することができる。各種のコポリマー組成物は、このようにして、活性ポリマーを異なる割合のアミンで処理することにより、容易に得ることができる。

本発明の他の態様は、ペンダントグリコシド部分などの1つ以上のグリコシド部分を含むポリマーの治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、例えば、人などの哺乳動物におけるロタウイルス感染を治療する方法である。本明細書で用いられるように、「治療有効量」とは、ウイルス感染を(部分的に又は全体的に)抑制もしくは防止するのに、又はウイルス感染の発生を後退させるもしくはそのさらなる進行を防止するか、弱めるのに十分な量である。

一つの態様において、投与されるポリマーは1つ以上のペンダントフコシド部分を含む。このポリマーは、好ましくは、前記で詳細に記載したような本発明のポリマーである。従って、特に好ましい態様において、ポリマーは式I、II又はIIIのモノマーを含む。ポリマーはまた、アクリルアミドなどのグリコシド部分を持たないモノマーだけでなく、これらのポリマーの1つを含むコポリマーであってもよい。

投与されるポリマーはまた、フコシド部分が該フコシド部分のアノマー炭素に

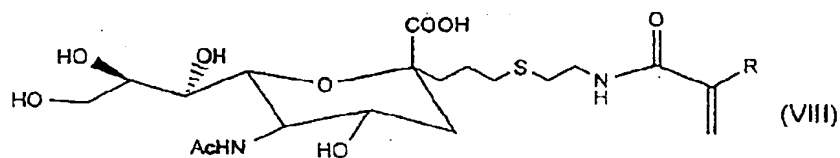


直接結合した炭素原子を介してモノマーの重合可能な単位に結合している、フコ

シド担持モノマーを含んでいてもよい。このようなポリマーは、ホモポリマー又はコポリマーであってよく、さらに付加ポリマー又は縮合ポリマーであってよい。

方法の他の態様において、投与されるポリマーは、ペンダントシアル酸部分などのシアル酸部分を含んでいる。一つの態様において、シアル酸部分は、直鎖もしくは分岐アルキレン基又は1つ以上の炭素原子がヘテロ原子により置換されているアルキレン基などのスペーサー基によってポリマー骨格に結合している。本方法における使用に好ましいポリマーは、前記式IVのモノマーを含む。特に好ましい態様において、ポリマーは式IVのモノマー及び、アクリルアミドなどの第二のモノマーを含むコポリマーである。

ペンダントシアル酸部分を担持する数種のポリマーは、文献に記載されてきた（スパークス（Sparks）ら、前述（1993）；スパルテンスタイン（Spaltenstein）ら、前述（1991）、キングリーウッド（Kingery-Wood）ら、前述（1992）；マトロソヴィッチ（Matrosovich）ら、前述（1990）；ビラモバ（Byramova）ら、前述（1991））。本方法における使用に好適なものには、式Vのモノマーを含むポリマー又はコポリマーが含まれ（スパークス（Sparks）ら、前述（1993））、式中Rは水素原子又はメチルもしくはエチル基であってよい。方法の一つの態様において、投与されるポリマーは、式Vのモノマー、式I、式II又は式IIIのモノマーなどのフコシド担持モノマー、及び任意にグリコシド部分を担持しないモノマーを含むコポリマーである。コポリマーはまた、式VIII（式中、Rは水素原子又はメチルもしくはエチル基である）のモノマー、及びアクリルアミド、N-（2-ヒドロキシエチル）アクリルアミド又は（2-ヒドロキシエチル）ピニルアミンなどの、グリコシドを担持しないモノマーを含んでいてもよい。



他の態様において、投与されるポリマーは、グリコシド部分及び疎水性基を含む。好ましくは、ポリマーはグリコシド担持モノマー及び疎水性モノマーを含むコポリマーである。好適なグリコシド担持モノマーには式 I - VIII のモノマーが含まれる。疎水性モノマーは  $C_3 - C_{18}$  - アルキル基又はアリール基などの疎水性部分を含んでいてもよい。コポリマーはさらに、中性の親水性モノマーなどの追加のモノマーを含んでいてもよい。本方法に使用されるこのタイプのコポリマーには、前述したグリコシド担持モノマー／疎水性モノマーのコポリマーが含まれる。

投与されるポリマーはまた、第一のグリコシド部分及び第一のグリコシド部分と構造的に異なる 1 つ以上の追加のグリコシド部分を含むコポリマーであってもよい。好ましくは、ポリマーは少なくとも 2 つの異なったグリコシド担持モノマーを含むコポリマーである。このようなコポリマーは、例えば、フコシド担持モノマー及びシアル酸担持モノマー、フコシド担持モノマー及びアミノガラクトシド担持モノマー又はシアル酸担持モノマー及びアミノガラクトシド担持モノマーを含んでいてもよい。本方法に使用されるこのタイプのコポリマーには前記で述べたものが含まれる。

ポリマーは、経口で、直腸に、又はポリマーを腸管に送達することができるあらゆる付加的な手段によって投与することができる。投与される個々のポリマーの量は、個体の基準に応じて決定され、少なくともいくつかは、個体の大きさ、治療される症状の深刻さ及び要求される成果を考慮して決定されるであろう。ポリマーは固体として、又は溶液で、例えば、水性もしくは緩衝水溶液で投与する

ことができる。ポリマーは、単独で又はポリマー、許容可能な担体もしくは希釈剤、及び任意に 1 つ以上の追加の薬剤を含む薬剤組成物で投与することができる。

。

本発明の数種のポリマーのロタウイルス感染を抑制する際の効力を授乳期のマウスモデルで試験してきた。実施例20に記載されているように、それぞれのマウスに5  $\mu$  Lのウイルス調製品を接種した。感染後一日目に、それぞれのマウスを5  $\mu$  Lのポリマー溶液で1日に3回処置した；対照マウスは5  $\mu$  Lの水で処置した。ポリマー溶液中のポリマー濃度は5重量%～20重量%の範囲であった。それぞれのポリマーの活性を、ポリマー処置マウス及び対照マウスの腸のウイルスレベルを比較することによって測定した。次いで、ポリマーの活性を、対照マウスと比較したポリマー処置マウスにおけるウイルスレベルの減少割合として表した。

これらの研究の結果を実施例20に含めた表に要約する。ポリマーテストを実施例に記載する。テストした3つのポリマー、16a、16b及び18bは、5%の濃度で最小又は不活性を示した。しかしながら、16bの活性は、20%の濃度で6～20%に増加する。他の3つのポリマー、18a、23及び32は、5～10重量%の範囲の濃度で投与した時に、高い活性、76～100%を示す。

本発明を、以下の実施例によりさらに詳細に、かつ具体的に記載する。

#### 実施例

##### 実施例1 N-カルボベンジルオキシ-6-アミノヘキサン-1-オール、4の調製

6-アミノヘキサン-1-オール (11.7 g、100 mmol) 及び炭酸カリウム (16.58 g、120 mmol) を100 mlの水および70 mlのジクロロメタンに溶解した。ギ酸塩化ベンジル (14.27 ml、100 mmol) を25～30℃の温度で30分にわたって滴下し添加した。得られた混合物を一晩保存し、ついでジクロロメタン層を分離し、水 (3×200 ml)、2 N HCl (3×50 ml) および最後に水 (3×100 ml) で洗浄し、乾燥し、エバポレートし白色固体を得た。該固体をヘキサン-酢酸エチル (8:2) で再結晶させ、固体を得、それを回収し、室温で減圧下に乾燥した。収率：23 g (91%)。

実施例2 8-アジド-3, 6-ジオキサー1-オクタノール、5の調製

トリエチレングリコール (19.42 g, 100 mmol) をトリエチルアミン (6.95 g, 50 mmol) および触媒の4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン (1 mmol) を含むジクロロメタン (200 ml) 中トシルクロリド (4.76 g, 25 mmol) と室温で24時間反応させて、モノトシレートに変換した。該ジクロロメタンおよびトリエチルアミンを減圧下除去し、半固体を得た。この試料を部分的に250 mlの酢酸エチルに溶解し、不溶性のトリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。該濾過物を2×20 mlの2N HCl、3×20 mlの飽和NaHCO<sub>3</sub>および最後に2×20 mlの飽和NaCl溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、ゴムを得た (7.2 g; トシルクロリドに基づき79%の収率)。IR: 3400 cm<sup>-1</sup>, OHストレッチ。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)、 $\delta$  8.0-7.9 dおよび7.7-7.6 d、4H、トシル環プロトン; 4.2, m, 2H; 3.8-3.6, m, 14H (複数のCH<sub>2</sub>s); 2.6, s, 3H (トシルメチルプロトン)。

モノトシレート (5.0 g, 16.4 mmol) およびアジ化ナトリウム (2.9 g, 45 mmol) を200 mlの50%水性メタノールに溶解し、60℃で48時間攪拌した。メタノールを減圧下に除去し、ジクロロメタンで分割した。ジクロロメタン層を回収し、水で洗浄し、乾燥しエバポレートした。アジドを

無色の液体として、IRおよびGCにより分析して2.5 g (72%収率)を得た。IR: 3400 cm<sup>-1</sup> (OHストレッチ) および2098 cm<sup>-1</sup> (アジドストレッチ)。この試料を直接結合に使用した。

実施例3 11-アジド-3, 6, 9-トリオキサー1-ウンデカノール、6の調製

この化合物を前記の実施例2の5の調製において記載したように対応するトシレートを介してテトラエチレングリコールから調製した。この試料を直接結合に使用した。

実施例4 ポリマー結合レーフコース、16aの調製

1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -L-フコース、2aの調製

丸底フラスコ中の35mlの無水酢酸および0.25mlの60%過塩素酸に、5.0gのL-フコースを30分間の期間にわたって攪拌し、30~40℃の間の反応温度に維持しながらゆっくりと添加した。添加終了後、30分間攪拌を続けた。混合物を冷水にそそぎ、ジクロロメタン(100ml)で抽出した。抽出物を直ちに冷/飽和炭酸水素ナトリウム溶液にそそぎ、5分間攪拌し、ついでジクロロメタン層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレートして無色の粘性ゴムを得た。該ゴムを無水エーテルに溶解し、溶液が不透明になるまでヘキサンを滴下して添加した。ついで、混合物を冷蔵庫に一晩保存した。白色結晶を濾過により単離し、室温で減圧オープンで乾燥した(7.4g, 76%収率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  1.154 d, 3H, CH<sub>3</sub>; 2.0, 2.019, 2.15, 2.18, 4s, 12H, CH<sub>3</sub>COO-; 4.286, m, 1H, H-5; 5.34, s, 3H, H-2, H-3, H-4; 6.43, d, 1H, H-1; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.99 (C-6); 20.69, 20.74および20.989 (4C, CH<sub>3</sub>C

OO-); 66.4 (C-2); 67.23 (C-5); 67.76 (C-3); 70.51 (C-4); 89.88 (C-1); 168.96, 169.77, 170.02, 170.34 (4C, CH<sub>3</sub>COO)。

1-ブロモ-2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-L-フコース、3aの調製

1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-L-フコース、2、(2g)を20mlのジクロロメタンに溶解し、0℃に冷却し、ついで酢酸中30% HBrを1.5ml、シリンジを介して添加した。0℃で4時間保存後、溶液を50mlのジクロロメタンで希釈し、冷/飽和炭酸水素ナトリウム溶液にそそいだ。ジクロロメタン層を回収し、水で洗浄し、乾燥し、エバポレートして無色のゴムを得た(1.9g)。新しく調製したブロモ誘導体3aをさらに精製またはキャラクタリゼーションなしにスパーサーに直接結合させるために使用した。

1-(N-カルボベンジルオキシ-6-アミノヘキシル)-2, 3, 4-トリアセチル-L-フコース、7aの調製

2, 3, 4-トリアセチル-L-フコシルブロミド 3a (1.9 g, 6 mmol) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) 中サリチル酸銀 (4 g) および 4A 分子ふるいを用いて、N-カルボベンゾイルオキシ-6-アミノ-1-ヘキサノール 4a (2.0 g, 6 mmol) と室温で暗所下 72 時間、結合させた。反応混合物を濾過し、30 ml のジクロロメタンで洗浄した。濾過物を 10% チオ硫酸ナトリウム溶液 (2 × 20 ml)、ついで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 × 20 ml) および水 (2 × 30 ml) で洗浄した。ジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下室温で除去した。粗グリコシドを褐色のゴムとして得た。保護グリコシドをヘキサド (hexadecyl) -酢酸エチル (1:3) を溶出液として用いて、シリカゲルカラムで精製した。グリコシド 7a を透明な無色ゴムとして得た (2.1 g, 66% 収率)。

#### 1-O-(6-アミノヘキシル)-L-フコース、10a の調製

グリコシド誘導体 7a をメタノール中ナトリウムメトキシドで脱アセチル化し、ついで、水素化分解に供し、遊離アミンを得た。遊離アミンをシリカゲルカラムで、ジクロロメタン中 15% メタノールを溶出液として精製した。(TLC で判断して) 適切な画分をブールし、エバポレートしてゴムを得た (700 mg, 67% 収率)。

#### 1-O-(N-アクリロイル-6-アミノヘキシル)-L-フコース、13a の調製

遊離塩基 10a を pH 10.5 でアクリロイルクロリドで処理することにより重合性アクリルアミド誘導体に変換した。ジクロロメタン中 20% メタノールを用いてシリカゲルカラムで精製した後、単一のアクリルアミドモノマー (480 mg, 57% 収率) およびいくらか混合した誘導体 (200 mg) を単離した。単一の画分を次の反応に使用した。

#### アクリルアミドコポリマー 16a の調製

モノマー 13a (300 mg) およびアクリルアミド (217 mg) を水に溶解し、5 分間窒素でパージし、ついで開始剤 (V-50) を添加した。溶液を温水槽中で 60℃ に 30 分間加熱した。溶液は 55℃ で粘性になり、加熱からはず

し、24時間攪拌した。粘性溶液をついで攪拌させながら、イソプロパノールに滴下して添加し、ポリマーを沈澱させ、白色粉末として濾過により回収した。粉末を減圧下室温で乾燥して白色粉末として(479mg)のポリマーを得た。ポリマーは水中で均質の溶液を形成する。

#### 実施例5 ポリマー結合L-ーフコース、17aの調製

##### 1-O-(8-アジド-3, 6-ジオキサオクチル)-2, 3, 4-トリアセチル-L-ーフコース、8aの調製

2, 3, 4-トリアセチル-L-ーフコシルプロミド 2a (1.9g、6mmol) を実施例4の7aの調製の記載と同様に8-アジド-3, 6-ジオキサ-1-オクタノール(2.0g、6mmol)に結合させた。保護グリコシドをジクロロメタン:メタノール(98:2)を溶出液として用いてシリカゲルカラムで精製した。グリコシドを無色ゴムとして得た(1.4g、50%収率)。

##### 1-(8-アミノ-3, 6-ジオキサオクチル)-L-ーフコース、11aの調製

グリコシド誘導体8a(1.4g)をメタノール中ナトリウムメトキシドで脱O-アセチル化し、ついで水素化分解に供した。得られた遊離塩基を、ジクロロメタン中15%メタノールを抽出液としてシリカゲルカラムで精製し、単一の11aをゴムとして得た(700mg)76%)。

##### 1-(8-アクリルアミド-3, 6-ジオキサオクチル)-L-ーフコース、14aの調製

遊離塩基(700mg)をpH10でアクリロイルクロリドにより処理することにより重合性アクリルアミド誘導体に変換した。ジクロロメタン中12%メタノールを抽出液として用いてシリカゲルカラムで精製した後、単一のアクリルアミドモノマー(300mg, 42%)およびいくらかの混合したモノマー(200mg, 27%)を単離した。

##### ポリマー17aの調製

単一のモノマー14a(300mg)およびアクリルアミド(217mg)を実施例4のポリマー16aの調製に記載の方法により重合し、470mgのポリマーを白色粉末として得た。

実施例6 ポリマー結合L-フコース 18aの調製11-アジド-3, 6, 9-トリオキサオクチル-2, 3, 4-トリアセチル-L-フコース、9aの調製

この化合物を実施例5の8aの合成の記載と同様に、2, 3, 4-トリセチル-D-フコシルブロミドおよび11-アジド-3, 6, 9-トリオキサー1-オクタノールから50%の収率で調製した。

1-(11-アミノ-3, 6, 9-トリオキサオクチル)-L-フコース、12aの調製

この化合物を実施例5に記載の11aの調製の記載の方法により75%の収率で9aから調製した。

1-(11-アクリルアミド-3, 6, 9-トリオキサオクチル)-L-フコース、15の調製

このモノマーを実施例5の14の合成に記載の方法により50%の収率で12から調製した。

ポリマー18aの調製

モノマー15 (300mg) およびアクリルアミド (217mg) を実施例4のポリマー16aの調製に記載と同様に重合し、450mgのポリマーを得た。

実施例7 ポリマー結合D-フコース誘導体16b~18bの調製

6-アミノ-1-ヘキサノール、8-アミノ-3, 6-ジオキサー1-オクタノールおよび11-アミノ-3, 6, 9-トリオキサー1-ウンデカノールのスパーサー含むO-結合D-フコースアクリルアミドコポリマーを実施例4のポリ

マー16aの合成に記載の方法により調製した。

実施例8 ポリマー結合C-結合フコース、231-C- $\alpha$ -アリル-2, 3, 4-トリ-O-アセチル-L-フコシド、19の調製

テトラアセチル-L-フコース 2 (1.0g) をアセトニトリル (20ml) 中アリルトリメチルシラン (1g) およびボロントリフルオリド-エテレート (0.4ml) と20℃で処理した。24時間後、反応を炭酸水素ナトリウム溶



液で終了させ、ついでジエチルエーテルで抽出し、乾燥し、エバポレートし、ゴム (1.1 g) を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、単一の  $\alpha$  異性体 (1.0 g) および  $\beta$  異性体 (0.1 g) を得た。 $\alpha$  異性体の  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.14, d, 3H; 2.015, s, 3H; 2.15, s, 3H; 2.24–2.34, m, 1H; 5.31, dd, 10Hz, 1H; 5.73–5.82, m, 1H;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  15.8, 20.50, 20.61, 20.70, 30.46, 65.46, 68.05, 68.40, 70.55, 71.84, 117.22, 133.72, 169.8, 170.10, 170.44。

#### 1-C- $\alpha$ -アリル-ルーフコース、20の調製

化合物19を水酸化ナトリウム溶液により鹼化し、酸性化し、エバポレートしてゴムを得た。このゴムをジクロロメタン中5～15%メタノールを用いてシリカゲルで精製した。該化合物を白色固体として500mg得た。

#### 1-C- $\alpha$ -(6-アミノ-4-チアヘキシル)-ルーフコシド、塩酸塩、21の調製

化合物20 (500mg、3mmol) を水中、UV照射下、アミノエタンチオールHCl (680mg、6mmol) と、10mgのアゾビスイソシアノ吉草酸 (AICV) を開始剤として用い結合させた。得られた粗混合物をバイオゲルP2サイズ排除クロマトグラフィーカラムで水を溶出液として用いて精製した。適切な画分をプールし、減圧下エバポレートし、ゴムを得た (718mg; 92%収率)。

#### N-(6-(1-C- $\alpha$ -フコシル)-3-チアヘキシル)-アクリルアミド、

#### 22の調製

遊離塩基21 (718mg、2.9mmol) を3mlの水-メタノール (1:1) および1mlのトリエチルアミン中N-アクリロイルオキシスクシンイミド (1.0g、5mmol) による処理により、重合性アクリルアミド誘導体22へ変換した。モノマーをシリカゲルカラムで精製し、白色の固体として486mg (55%収率) の単一のモノマー22および不純な画分 (190mg) を得

た。単一の化合物をポリマー調製に使用した。

#### ポリマー23の調製

モノマー22 (460mg、1.44mmol) およびアクリルアミド (511mg、7.21mmol) を4mlの純水に溶解し、その溶液を窒素でパージした。ついで5mgのV-50開始剤を添加し、その溶液を60℃まで加熱した。溶液は30分以内に粘性になり、加熱を停止した。24時間後、粘性溶液をイソパノールに滴下して添加した。ポリマーを白色の塊として沈澱させ、それを濾過し、減圧下に室温で48時間乾燥した。ポリマーを白色固体 (640mg) として66%収率で得た。

#### 実施例9 O-結合シアル酸結合ポリマー32の調製

##### シアル酸メチルエステル、25の調製

3.0gのシアル酸24と335mlのメタノール中16.6gのDowex W50 (H+) 樹脂との混合物を室温で3時間攪拌した。溶解しないシアル酸は反応のコースの間にゆっくりと消えた。得られた均質の溶液をデカントし、冷蔵庫に保存した。メタノール (235ml) を樹脂に添加し、攪拌を室温で2時間続けた。ついで溶液をデカントし、樹脂をさらに400mlのメタノールで洗浄した。合わせたデカント物を減圧下、エバポレートし、4.1gのメチルエステルを白色の固体として得た (95%収率)。TLC: メタノール/ジクロロメタン (1:3)、Rf 0.32、生成した茶色から黒色のスポット (10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 熱)。<sup>1</sup>H NMR (60MHz, D<sub>2</sub>O): δ 2.1, s, 3H, N-CH<sub>3</sub>; 3.8, s, 3H, -COOMe; 3.4-3.7, m および 3.85-4.0, m, 9H。

##### メチル5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-2-クロロ-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノロピラノソエ-ト、26の調製:

メチルエステル誘導体25 (4.0g) を11の丸底フラスコ中300mlのアセチルクロリドに溶解し、栓をし、室温で24時間攪拌した。得られた均質の溶液を減圧下にエバポレートし、クロロホルム (5×50ml) でコエバポレー

とし、粗ハライド26を白色泡として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.0-2.3, m, 15H, N-アセチル基およびO-アセチル基; 3.9, s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>; 3.5-3.9, m, 5H; 3.8-4.0, m, 4H。

メチル5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-2-O-(N-カルボベンジルオキシ-6-アミノヘキシル)-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノヌロピラノソエート、27の調製

クロロ誘導体、26を40mlの無水ジクロロメタンに溶解し、それに4A分子ふるい(4g)、Cbz保護アミノヘキサノール(9g)およびサリチル酸銀(13g)を添加し、得られた混合物を暗所中、4日間室温で攪拌した。塩化銀を濾過し、濾過物を10%チオ硫酸ナトリウム(3×35ml)、ついで飽和炭酸水素ナトリウム(3×30ml)、最後に水(3×100ml)で洗浄した。ジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下エバポレートし、茶色の固体を得た。これを精製することなく、次のステップに直接使用した。

メチル5-アセトアミド-2-O-(N-カルボベンジルオキシ-6-アミノヘキシル)-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノヌロピラノソエート 28の調製

前記のようにして得た粗固体27を50mlのメタノールに溶解し、新たに調製したナトリウムメトキシドをpH11.5に達するまで添加した。得られた混合物を室温で2日間攪拌した。この期間の間、pHを数回モニターし、ナトリウムメトキシド溶液で11.5に調整した。pHが安定化し、脱保護の終了を示したとき(加熱しながら硫酸スプレーして生成した濃い茶色から黒色のスポットをTLC、メタノール/ジクロロメタン3:1、R<sub>f</sub>=0.60、により確認した)、反応物をDowex-Hタイプ樹脂でpH2.0まで酸性化させ、濾過し、エバポレートして茶色の固体を得た。固体を50mlの水と50mlの酢酸エチルに分割した。水層を分離し、2×50mlの酢酸エチルで抽出し、合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして白色の固体を得た。該固体を、溶出液として酢酸エチルから酢酸エチル中10%メタノールまで

のグラジェントによるシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製した。TLC解析により判断して、適切な画分をプールし、減圧下エバポレートし、1.0 g (4ステップにわたって20%収率)の単一のN-Cbzアミノヘキシルシアロシドのメチルエステル、28を白色の泡として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>O

D) :  $\delta$  1.4-1.8, m, 10H; 2.1-2.2, s, 3H, N-アセチル; 3.1-3.4, m, 2H; 3.8-3.9, m, 9H; 3.95-4.0, s, 3H, -COOMe; 4.9, s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; 7.2-7.4, s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> :

5-アセトアミド-2-O-(N-カルボベンジルオキシ-6-アミノヘキシル)-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト- $\alpha$ -ノヌロピラノソエート、29の調製

前記のようにして得られた誘導体28 (1.0 g)を水中2M NaOHで室温、pH 11.5で鹼化した。反応終了時に、混合物をDowex-Hタイプ樹脂でpH 2.0に酸性化し、濾過し、エバポレートして、900 mgの単一のN-Cbzアミノヘキシルシアロシド 29をパールイエローの泡として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.4-1.8, m, 10H; 2.1-2.2, s, 3H, N-アセチル; 3.1-3.4, m, 2H; 3.8-3.9, m, 9H; 4.9, s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; 7.2-7.4, s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> :

5-アセトアミド-2-O-(6-アミノヘキシル)-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト- $\alpha$ -ノヌロピラノソエート、30の調製

前記のようにして得た中間体29 (900 mg)を10% Pd/チャコール (500 mg)を用いて50 psiで6時間、メタノール (50 ml)において水素化分解した。チャコールを濾過し、100 mlのメタノールで洗浄し、合わせたメタノール溶液を減圧下に室温でエバポレートし、740 mgの単一のアミノヘキシルシアロシドを白色の泡として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.4-1.8, m, 10H; 2.1-2.2, s, 3H, N-アセチル; 3

． 1-3. 4, m, 2H ; 3. 8-3. 9, m, 9H。

5-アセトアミド-2-O- (N-アクリロイル-6-アミノヘキシル) -3,

5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト- $\alpha$ -ノヨピラノソエト、3

#### 1の調製

遊離塩基30 (720mg、1.91mmol) を5mlの2M NaOHに溶解し、345mg (3.8mmol) のアクリロイルクロリドで5時間室温で処理した。TLC解析 (メタノール/ジクロロメタン1:3、生成物のRf=0.40、遊離塩基のRf=0.15) は反応の終了を示した。反応混合物をDowex-H+タイプ樹脂でpH2.0に酸性化し、ついで樹脂を濾過した。濾過物を減圧下に室温でエバポレートし、粘性のゴムを得た。これを開始溶出液として、ジクロロメタン中10%メタノール、ついでブタノール:酢酸:水 (5:4:1) によりシリカゲルカラムで精製した。生成物はブタノール-酢酸-水画分に溶出された。溶媒を減圧下35℃でこの画分から除去し、ゴムを得た。グラジエントとして水中0~1Mギ酸によるイオン交換 (AG 1×8、ギ酸塩型) カラムで、これをさらに精製した。TLCで判断して、0.5M HCOOHの溶出液組成で生成物が溶出された。適切な画分をブールし、水を除去し、単一のモノマー31を白色の泡として得た (187mg、25%)。未反応の遊離塩基が混合した、いくらかのモノマーも得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.4-1.8, m, 10H ; 2.1-2.2, s, 3H, N-アセチル ; 3.1-3.4, m, 2H ; 3.8-3.9, m, 9H ; 5.8-6.0, m, 1H ; 6.2-6.4, m, 2H。

#### アクリルアミド-シアル酸コポリマー32の調製

モノマー31 (187mg、0.42mmol)、アクリルアミド (120mg、1.69mmol) および2mgのV-50開始剤を2mlの水に溶解し、

攪拌し、窒素でパージしながら、水槽中65℃に加熱した。溶液は、60℃で粘性になり、加熱から除去した。攪拌および窒素パージを一晩続けた。粘性の溶液を、攪拌しながら、イソプロパノールに滴下して添加した。これは白色固体を沈澱させ、それを新しいイソプロパノール (3×10ml) で洗浄し、減圧下40

℃で乾燥し、266mgのポリマー32を白色の粉末として得た。

#### 実施例10 フコース-n-デシルアクリルアミドコポリマー33の調製

ジメチルホルムアミド（DMF、60mL）中にポリ（N-アクリロイルオキシシスクシンイミド）（pNAS；1.5g、8.87mmol）を溶解させて溶液を調製した。この溶液に、トリエチルアミン（1.5mL）を添加し、次いでL-フコース誘導体1（667mg、2.21mmol、pNASに関して25mol%）を滴下して添加した。溶液を室温で12時間攪拌し、つづいて24時間40℃に加熱した。溶液を冷却し、n-デシルアミン（138mg、pNASに関して20mol%）を溶液としてDMF（1mL）に添加した。溶液を40℃でさらに24時間攪拌し、次いでエタノールアミン（2mL、DMF 5mL中に溶液として余分に）を添加した。反応混合物を40℃で243時間攪拌し、冷却し、アセトン（300mL）中で沈殿させた。ポリマーを遠心分離で回収し、アセトン（10mL）で洗浄し、最終的に分離した白色固体を脱イオン水（10mL）中に溶解させ、水で24時間透析した。透明な溶液を凍結乾燥して目的の生成物を72%の収率で得た。

#### 実施例11 シアル酸-n-デシルコポリマー39の調製

メチル5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-2-(O-3-アジドプロピル)-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロール-D-ガラクト-α-ノヌローピラノソエート、34の調製

メチル5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-2-クロロ-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロール-D-ガラクト-α-ノヌローピラノソエート26（30g）およびサリチル酸銀12gを3-アジドプロパン-1-オール70gに溶解させ、室温で24時間攪拌した。反応混合物を水（200mL）とジクロロメタン（200mL）とに分離した。ジクロロメタン層を回収して、10%チオ硫酸ナトリウム溶液（2×100mL）で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒をエバポレートして、淡褐色のシロップを得、これを、溶出液として20%酢酸エチルのヘキサンを用いてシリカゲルカラムで精製した。生成物を油（22g）として得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 1.24-1.

2.8, t, 2H; 1.886, s, 3H; 1.93-1.94, m, 1H; 2.021, s, 3H; 2.12-2.14, m, 2H; 2.18-2.19, d, 6H; 2.59-2.61, dd, 1H; 3.38-3.40, t, 2H; 3.87, s, 3H; 4.113-4.15, m, 3H; 4.32-4.33, dd, 1H; 4.8, m, 1H; 5.2-5.31, m, 1H; 5.6-5.8, m, 2H; 5.52-5.58, m, 2H; 6.01, d, 1H;  $^{13}\text{C}$  NMR in ( $\text{CDCl}_3$ ): 170.819 ( $\text{COOMe}$ ); 170.52 ( $\text{NHCOCH}_3$ ); 170.050 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 169.97 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 169.87 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 168.16 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 98.58 (C-2 a-結合); 72.412 (C-6); 68.97, (C-7); 68.30 (C-8); 67.19 (C-4); 62.37 (C-9); 61.57 (スパーサーのC); 52.87 ( $\text{COOCH}_3$ ); 49.36, (C-5); 48.09 (スパーサーのC); 38.0, C-3; 29.02 (スパーサーのC); 23.25, ( $\text{NHCOCH}_3$ ); 20.8, 20.52, 20.51, 20.50 ( $\text{OCOCH}_3$ ); IR (正味の (neat), 薄膜): 2099  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ バンド).

メチル5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-2-(O-3-アミノプロピル)-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノロピラノソエート、35の調製

アジド誘導体34 (22 g) をメタノール中で10% Pd/チャコール (3.0 g) を用いて水素下40 psi で6時間水素化分解した。チャコールを濾過により除去し、濾過物をエバポレートして泡 (foam) 20 g を得た。IR スペクトラムにおける2099  $\text{cm}^{-1}$  のバンドの欠如は、アジド官能性がアミンと変換されていることを示した。この結果は、陽性のニンヒドリン反応により確認された。

メチル5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-2-O-[3-(N-Cbz-アミノヘキサノイル) プロピル]-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノロピラノソエート、36の調製

メチル5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-2-(O-3-アミノプロピル)-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-  
 a-ノブピラノソエート35 (20 g) をジオキサン (100 mL) に溶解さ  
 せ、それにN-(6-N-Cbz-ヘキサノイル) オキシスクシンイミド (18  
 g) を添加し、次いでトリエチルアミン6 mLを添加した。反応混合物を室温で  
 18時間攪拌した。ジオキサンを除去し、残渣をジクロロメタンに溶解させ、水  
 (2×100 mL)、2N HCl (2×50 mL) および最後に水 (2×10  
 0 mL) で洗浄した。ジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減  
 圧下で除去した。残渣をヘキサン中80% EtOAcを用いてシリカゲルカラム  
 でクロマトグラフした。単一の画分を無色ゴム (13 g) として回収した。わず  
 かに汚染された他の画分 (10 g) も回収した。単一の画分を次の反応に用いた。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 1. 3-1. 4, m, 2H; 1. 48-1.  
 56, m, 2H; 1. 62-1. 7, m, 2H; 1. 72-1. 78, m, 2H

; 1. 88, s, 3H; 1. 90-1. 91, m, 1H; 2. 02-2. 03,  
 s, 9H; 2. 07-2. 09, m, 6H; 2. 51-2. 54, dd, 1H;  
 3. 181-3. 191, m, 2H; 3. 31-3. 33, m, 2H; 3. 7-  
 3. 72, m, 2H; 3. 77, s, 3H; 4. 06-4. 10, m, 3H; 4.  
 30-4. 32, dd, 1H; 4. 82-4. 84, m, 2H; 5. 08, s  
 , 2H (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5. 34-5. 35, m, 2H; 6. 2-6. 21  
 , m, 1H; 7. 33-7. 34, s, 5H, (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NM  
 R i n (CDCl<sub>3</sub>) : 172. 6, 170. 86, 170. 78, 170.  
 15, 170. 13, 169. 911, 168. 10, 156. 24, 136.  
 44, 128. 30, 127. 90, 116. 36, 98. 64 (C-2 a-  
 結合); 72. 338, 68. 88, 68. 58, 68. 15, 67. 10, 6  
 6. 48, 63. 56, 62. 61, 62. 40, 52. 88, 49. 32, 4  
 4. 31, 40. 84, 38. 01, 36. 84, 36. 40, 29. 69, 2  
 9. 22, 26. 40, 25. 30, 23. 23, 21. 25, 20. 90.  
5-アセトアミド-2-O-[3-(6-N-Cbz-アミノヘキサノイル) プ



ロピル) - 3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノロピラ

ノソン酸、37の調製

メチル5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-2-O-  
〔3-(N-Cbz-アミノヘキサノイル) プロピル) - 3, 5-ジデオキシ-  
D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノロピラノソエート、36 (12 g) を水  
中1M NaOHを用いて室温で処理した。反応終了後(TLCで判断した)、  
反応混合物をDowex (H<sup>+</sup>) 樹脂で酸性化した。樹脂を濾過で除去し、濾過  
物を凍結乾燥して白色粉末(7.8 g)を得た。<sup>1</sup>Hは、O-アセチルプロトン  
とメチルエステルのピークの欠如を示した。残りのスペクトラム特性は前記誘導

体と同じであった。

5-アセトアミド-2-O-〔3-(6-アミノヘキサノイル) プロピル) - 3

, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノロピラノソン酸、3

8の調製

5-アセトアミド-2-O-〔3-(N-Cbz-アミノヘキサノイル) プロ  
ピル) - 3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-α-ノロピラノ  
ソン酸37 (7.8 g) をメタノール中で10% Pd/C (2.0 g) を用いて  
水素下50 psiで6時間水素化分解した。チャコールを濾過により除去し、溶  
媒を減圧下で除去して白色泡として遊離塩基(6.3 g)を得た。<sup>1</sup>H NMR  
スペクトラムは、ベンゾイルオキシカルボニル基が開裂していることを示す、7  
.3および5.08 ppmでのピークの欠如を表した。

ポリマー39の調製

ジメチルホルムアミド(DMF、50 mL)にpNAS (1.0 g、5.91  
mmol)を溶解させて溶液を調製した。この溶液に、トリエチルアミン(1.  
0 mL)を添加し、次いで末端のシアル酸誘導体38 (526 mg、1.18 m  
mol、pNASに関して20mol%)を滴下して添加した。溶液を室温で1  
6時間攪拌し、つづいて18時間、40℃加熱した。溶液を冷却し、n-デシル  
アミン(138 mg、pNASに関して20mol%)を溶液としてDMF (1  
mL)に添加した。溶液を40℃でさらに24時間攪拌し、次いでエタノールア

ミン（2 mL、DMF 5 mL中に溶液として余分に）を添加した。反応混合物を40℃で24時間攪拌し、冷却し、透析バッグ（MWカットオフ12,000～14,000）内に注入し、水で24時間透析した。透明な溶液を凍結乾燥して目的の生成物を72%の収率で得た。

#### 実施例12 フコース-n-デシルアクリルアミドコポリマー40の調製

ジメチルホルムアミド（DMF、50 mL）中pNAS（1.0 g、5.91 mmol）の溶液にトリエチルアミン（1.0 mL）を添加し、次いでL-フコース誘導体22（356 mg、1.18 mmol、pNASに関して20 mol%）を滴下して添加した。溶液を室温で16時間攪拌し、次いで18時間40℃に加熱した。溶液を冷却し、n-デシルアミン（233 mg、pNASに関して25 mol%）を溶液としてDMF（1 mL）に添加した。透明な溶液を室温で12時間攪拌し、次いでカットオフが12,000～14,000 kDである透析チューブを用い、水で透析した。生成物を凍結乾燥により回収した。収率74%。

#### 実施例13 フコース-イソプロピルアクリルアミドコポリマー41の調製

ジメチルホルムアミド（DMF、50 mL）中pNAS（1.0 g、5.91 mmol）の溶液にトリエチルアミン（1.0 mL）を添加し、次いでL-フコース誘導体22（356 mg、1.18 mmol、pNASに関して20 mol%）を滴下して添加した。溶液を室温で16時間攪拌し、次いで18時間、40℃に加熱した。溶液を冷却し、イソプロピルアミン（233 mg、pNASに関して25 mol%）を溶液としてDMF（1 mL）に添加した。溶液を40℃でさらに24時間攪拌し、冷却して濃NH<sub>4</sub>OH（20 mL）溶液に添加した。透明な溶液を室温で12時間攪拌し、次いでカットオフが12,000～14,000 kDである透析チューブを用い、水で透析した。生成物を凍結乾燥により回収した。収率82%。

#### 実施例14 フコース-イソプロピルアクリルアミドコポリマー42の調製

DMF 50 mLのpNAS（1.0 g、5.91 mmol）の溶液にトリエチルアミン（1.0 mL）を添加し、次いでL-フコース誘導体22（356 mg

、1.18mmol、pNASに関して20mol%)を滴下して添加した。溶液を室温で16時間攪拌し、次いで18時間40℃に加熱した。溶液を冷却し、イソプロピルアミン(233mg、pNASに関して25mol%)を溶液としてDMF(1mL)に添加した。溶液を40℃でさらに24時間攪拌し、次いでエタノールアミン(2mL、DMF 5mL中に溶液として余分に)を添加した。透明な溶液を室温で12時間攪拌し、次いでカットオフが12,000~14,000kDである透析チューブを用い、水で透析した。生成物を凍結乾燥により回収した。収率82%。

#### 実施例15 フコースーシアル酸アクリルアミドコポリマー44の調製

2-C-[3-[[2-アミノエチル]チオ]プロピル]-N-アセチルノイラミン酸、43をスパークス(Sparkes)ら以前(1993)により開示された方法によって調製した。

ジメチルホルムアミド(DMF、60mL)にpNAS(1.5g、8.87mmol)を溶解させて溶液を調製した。この溶液にトリエチルアミン(1.5mL)を添加し、次いでL-フコース誘導体22(534mg、1.17mmol、pNASに関して20mol%)を滴下して添加した。溶液を室温で12時間攪拌し、次いで24時間40℃に加熱した。溶液を冷却し、シアル酸誘導体43(394mg、pNASに関して10mol%)を溶液としてDMF(5mL)に添加した。溶液を40℃でさらに24時間攪拌し、次いでエタノールアミン(2mL、DMF 5mL中に溶液として余分に)を添加した。反応混合物を40℃で24時間攪拌し、冷却してアセトン(300mL)中に沈殿させた。ポリマーを遠心分離により回収し、アセトン(10mL)で洗浄し、きれいに分離した白色固体を脱イオン水(10mL)中に溶解させ、水で24時間透析した。透明な溶液を凍結乾燥して、目的の生成物を1.02g、72%の収率で得た。

#### 実施例16 フコースーシアル酸アクリルアミドコポリマー45の調製

ジメチルホルムアミド(DMF、60mL)にpNAS(1.5g、8.87mmol)を溶解させて溶液を調製した。この溶液にトリエチルアミン(1.5mL)を添加し、次いでL-フコース誘導体22(534mg、1.77mmol

1、pNASに関して20mol%）、を滴下して添加した。溶液を室温で12時間攪拌し、つづいて24時間40℃に加熱した。溶液を冷却し、シアル酸誘導体43（788mg、pNASに関して20mol%）を溶液としてDMF（5mL）に添加した。溶液を40℃でさらに24時間攪拌し、次いでエタノールアミン（2mL、DMF 5mL中に溶液として余分に）を添加した。反応混合物を40℃で24時間攪拌し、冷却してアセトン（300mL）中に沈殿させた。ポリマーを遠心分離により回収し、脱イオン水（10mL）中に溶解させ、水で24時間透析した。透明な溶液を凍結乾燥して目的の生成物を1.44g、76%の収率で得た。

#### 実施例17 ガラクトサミン-アクリルアミドコポリマー47の調製

##### 2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-1-クロロ-1,2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、46の調製

2-アセトアミド-2-デオキシ-D-ガラクトース（750mg）をしっかりと密封されたフラスコ内でアセチルクロライド4mL中に懸濁し、溶液が透明になるまで2~4℃で攪拌した。反応混合物を冷やしたジクロロメタン50mLと冷やした水50mLで希釈した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-1-クロロ-1,2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、46を白色泡（1.0g）として得た。

##### 2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-1-アジド-1,2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、47の調製

化合物46（950mg）をホルムアミド10mL中アジ化ナトリウム1gの予め冷却した溶液に添加した。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン50mLと氷50gの混合物中に注入した。ジクロロメタン層を回収して乾燥し、溶媒を除去してゴムを得た。ゴムを酢酸エチル2mLに溶解させ、ヘキサン100mLに滴下して添加した。2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-1-アジド-1,2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース47の結晶がすぐに形成し、濾過により回収された（1.0g）。

2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\alpha$ -D-アセチル-1-アミノ-1, 2-ジ  
デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、48の調製

化合物47 (1.0 g) をメタノール30 mL中に溶解させ、次いで活性化チャコール上で10% Pd 1.0 gを用いて水素化分解させた。24時間後、チャコールを濾過により除去し、濾過物を減圧下で濃縮し、2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\alpha$ -D-アセチル-1-アミノ-1, 2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、48を無色ゴム (850 mg) として得た。誘導体48は陽性ニンヒドリン試験を得た。

2-アセトアミド-1-(N-Cbz-6-アミノヘキサンアミド)-3, 4,  
6-トリ- $\alpha$ -D-アセチル-1, 2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、  
49の調製

6-N-Cbz-アミノヘキサン酸 (2.0 g) をジクロロメタン20 mLに溶解させ、氷浴槽中で冷却した。ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC、1.3 g) を冷却した6-N-Cbz-アミノヘキサン酸溶液に添加し、次いでジクロロメタン10 mL中遊離塩基48 (825 mg) 溶液に添加した。反応混合

物を5~10℃で4時間攪拌し、次いで室温で16時間攪拌した。沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾過で除去した。濾過物を5%クエン酸溶液で洗浄し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して白色粉末を得た。残渣をヘキサン-酢酸エチル (1:1) を用いるシリカゲルカラムでクロマトグラフした。適当な画分をプールし、溶媒を除去して2-アセトアミド-1-(N-Cbz-6-アミノヘキサンアミド)-3, 4, 6-トリ- $\alpha$ -D-アセチル-1, 2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、49を無色泡 (1.5 g) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.35-7.40, s, 5H, C6H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-; 5.7-5.8, m, 1H; 5.12, s, 2H; C6H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; 4.45, m, 1H; 3.8-3.88, m, 2H; 3.5-3.6, m, 2H; 3.2-3.3, m, 2H; 2.23, s, 9H, OCOCH<sub>3</sub>; 2.21, s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>; 1.5-1.7, m, 10H.

2-アセトアミド-1-(N-CBZ-6-アミノヘキサンアミド)-1, 2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、50の調製

化合物49 (1.4 g) をメタノールに溶解させ、それにナトリウムメトキシド-メタノール溶液をpH 11.0まで滴下して添加し、室温で攪拌した。pHが安定するまで(約1時間)、新鮮なナトリウムメトキシド溶液で数回、pHを11.0に調整した。反応混合物をDowex-Hタイプ樹脂で酸性化し、樹脂を濾過により溶液から除去した。溶媒を濾過物から減圧下で除去して、2-アセトアミド-1-(N-CBZ-6-アミノヘキサンアミド)-1, 2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、50をガム(630 mg)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.35-7.40, s, 5H, C6H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-; 5.78-5.8, m, 1H; 5.12, s, 2H; C6H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; 4.45-3.8, m, 6H; 3.65-3.6, m, 1

H; 2.22, s, 3H; NHCOCH<sub>3</sub>: 1.5-1.7, m, 10H.

2-アセトアミド-1-(6-アミノヘキサンアミド)-1, 2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、51の調製

活性化チャコール上で10% Pd 500 mgに誘導体50の溶液(メタノール25 mL中に800 mg)を添加し、混合物を50 psig水素下で4時間、パー装置(Parr apparatus)で水素化分解させた。チャコールを濾過で除去し、溶媒を減圧下で除去した。2-アセトアミド-1-(6-アミノヘキサンアミド)-1, 2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、51を無色ゴム(450 mg)として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 6.1, m, 1H; 4.6-4.8, m, 2H; 4.42-4.56, m, 1H; 4.05-4.23, m, 2H; 3.8-3.98, m, 2H; 2.23, s, 3H; 1.9, m, 2H; 1.4-1.5, m, 6H.

2-アセトアミド-1-(6-アクリルアミドヘキサンアミド)-1, 2-ジデオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、52の調製

遊離塩基51(400 mg)を水1 mL、2N 水酸化ナトリウム溶液1 mLおよびアクリロイルクロライド0.1 mLの混合物中に溶解させ、反応混合物を

4時間攪拌した。反応混合物を1N HClで酸性化し、揮発性物質を溶液から減圧下で除去した。得られた残渣を、ジクロロメタン中5%メタノールを用いてクロマトグラフし、52を無色泡(150mg)として得た。

#### ガラクトサミン-アクリルアミドコポリマー、53の調製

モノマー52(150mg、0.4mmol)およびアクリルアミド(1.15g、1.6mmol)を水3mLに溶解させ、5分間窒素でパージ(purge)した。ラジカルな開始剤V-50(2.5mg)を反応混合物に添加し、溶

液を30分間60℃に加熱した。この期間の間に、溶液は粘性になった。加熱を停止し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。攪拌しながら粘性溶液をイソプロパノール50mLに注入し、ポリマーを沈殿させた。ポリマーを濾過で回収し、室温で減圧下で乾燥させ、53を白色粉末(250mg)として得た。

#### 実施例18 シアル酸-ガラクトサミンコポリマーの調製

##### スクシンイミジル6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミド)ヘキサノエート、54の調製

6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミド)ヘキサン酸(27g)を300mlのメチレンクロリド中窒素雰囲気下、N-ヒドロキスクシンイミド(11.5g)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩の冷却(5℃)した溶液に添加した。反応混合物を室温まで温めさせ、4時間攪拌した。該反応混合物を、連続して1N HCl(3×100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム(3×100ml)および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、エバポレートして54を無色の油分として、36g得た。

##### 2-(6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミド)-ヘキサノイルアミド)-D-ガラクトース、55の調製

化合物54(27g、75mmol)および2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトース塩酸塩(10.78g、50mmol)を100mlのメタノールに溶解し、10℃に冷却した。トリエチルアミン(14ml、100mmol)を滴下し添加した。反応混合物を4時間攪拌し、ついで-20℃に冷却し、トリ

エチルアミン塩を沈澱させた。沈澱物を濾過により除去した。溶媒を減圧下に除去し、固体の白色残渣を得た。該残渣をジクロロメタンと水に分割し、水層を凍結乾燥し、白色の粉末を得た（15 g）。

#### 2-（6-アミノヘキサノイルアミド）-D-ガラクトース、トリフルオロ酢酸塩、56の調製

化合物55（14 g、30 mmol）を60 ml メタノール中2 ml トリフルオロ酢酸の溶液に溶解した。溶液を10% Pd/C（2.0 g）の存在下、50 psig で6時間、水素化分解に供した。チャコールを濾過により除去した。溶媒を濾過物から除去し、半固体を得、それを減圧下室温で乾燥し13.5 gの白色の泡を得た。

#### シアル酸-ガラクトサミンコポリマー、57の調製

ジメチルホルムアミド（DMF、60 ml）中pNAS（1.5 g、8.87 mmol）の溶液を調製した。この溶液にトリエチルアミン（1.5 ml）を添加し、ガラクトサミン誘導体56（720 mg、1.77 mmol、pNASとして20 mol%）の滴下添加をした。透明な黄色の溶液を室温で24時間攪拌し、続いて40℃に24時間加熱した。シアル酸誘導体43を（788 mg、pNASとして20 mol%）をDMF（5 ml）の溶液として添加した。該溶液を40℃でさらに24時間攪拌し、エタノールアミン（2 ml、DMF 5 mlの溶液として余分）を添加した。該反応混合物を24時間で40℃で攪拌し冷却し、アセトン（300 ml）中に沈澱させた。ポリマー57を遠心分離により回収し、脱イオン水（10 ml）に溶解し、水に対して24時間透析した。透明の溶液を凍結乾燥し、目的精製物、2.03 gを87%収率で得た。

#### 実施例19 フコース-アクリルアミドシアル酸コポリマー 59の調製

2-C-〔3-〔〔2-N-アクリロイルアミノエチル〕チオ〕プロピル〕-N-アセチルノイラミン酸、58をスパークス（Spark s）ら、以前（1993）により記載された方法により調製した。

水（2 ml）中フコースモノマー14a（259 mg、0.75 mmol）、



シアル酸モノマー48 (1.045 g、2.25 mmol) およびアクリルアミド (319 mg、4.5 mmol) の溶液を調製した。該溶液を窒素の気流により脱気し、V-50 (10 mg) を透明な溶液に添加した。該溶液を60℃に24時間加熱し、冷却し、分子量6000-8000カットオフの透析チューブを用いて水に対して直接透析した。ポリマーを凍結乾燥により回収した。

#### 実施例20 ポリマーのインビボ試験

ポリマー16a、16b、17a、17b、18a、18b、23および32をマウス（サックリングマウスモデル）においてインビボで試験した。生後5日のサックリングCD1マウスをランダム化し、5mlのウイルスの経口投与により接種した。感染後、第1日において、これらのマウスを5mlのポリマー溶液で経口的に1日3回を4日間処理した。純水を対照として使用した。感染後5日後、該マウスを犠牲にし、腸を単離し、洗浄し、（ドライアイスを用いて）凍結した。該腸をPBS中でホモジナイズし、ウイルスレベルをモルモットに対する1次抗体およびペルオキシダーゼ連結ヤギ抗モルモット2次抗体を用いた酵素連結イムノソルベントアッセイ（ELISA）により定量化した。結果をOD値としてプロットし、対照処理したマウスと比較して有効な化合物を同定した。結果を以下の表に示す。

#### 均等物

当業者であれば、単なる日常の実験手法により、本明細書に記載された発明の具体的態様に対する多くの均等物を認識し、あるいは確認することができるであろう。かかる均等物は、下記請求の範囲の範疇に含まれるものである。

表 イン・ビボでのロタウイルス感染の阻害（Con. =濃度）

ポリマー			Con. (w/w)	活性
糖	スペーサー	結合		
L-フコース (16a)	アミノヘキシル	-O- $\alpha/\beta$	5%	<1% 阻害
D-フコース (16b)	アミノヘキシル	-O- $\alpha/\beta$	5%	<1% 阻害
D-フコース (16b)	アミノヘキシル	-O- $\alpha/\beta$	20%	6 - 20% 阻害
D-フコース (18b)	テトラエチレン- グリコール	-O- $\alpha/\beta$	5%	<1% 阻害
L-フコース (18a)	テトラエチレン- グリコール	-O- $\alpha/\beta$	5%	76-100% 阻害
L-フコース (17a)	テトラエチレン- グリコール	-O- $\alpha/\beta$	10%	82-100% 阻害
D-フコース (17b)	トリエチレン- グリコール	-O- $\alpha/\beta$	10%	<5% 阻害
L-フコース (23)	アミノエチル- チオプロピル	-C- - $\alpha$ -	6%	76 - 100% 阻害
シアル酸 (32)	アミノヘキシル	-O-	9%	76 - 100% 阻害

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07H13/04 C07H15/04 C07D309/10 C08F24/00		International Application No. PL 1/US 97/03982
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbol) IPC 6 C07H C08F C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1988, LETCHWORTH GB, pages 1058-1060, XP002036919 ROY R. AND TROPPER F.D.: "Synthesis of Antigenic Carbohydrate Polymers Recognized by Lectins and Antibodies" see the whole document ---	1,2,4,5, 13-16
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, 1995, WASHINGTON US, pages 4179-4190, XP002036920 NANNEN M. ET AL: "Effective Inhibitors of Hemagglutination by Influenza Virus Synthesized from Polymers Having Active Ester Groups. Insight into Mechanism of Inhibition" see page 4182; table 3 ---	23,24, 27-29, 31,32
A	see page 4182; table 3 ---	42,50
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  5 August 1997		Date of mailing of the international search report  26.08.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Postfach 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Day, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 97/03982

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 113, 1991, DC US, pages 686-687, XP002036921 SPALTENSTEIN A AND WHITESIDES G.M.: "Polyacrylamides bearing pendant .alpha.-sialoside groups strongly inhibit agglutination of erythrocytes by influenza virus"	33, 37, 38
A	see page 686 ---	42, 57, 61
A	VIROLOGY, vol. 212, 1995, ORLANDO US, pages 340-347, XP002036922 ITO H. ET AL: "Suppression of Influenza Virus Infection by an N-Thioacetylneuraminic Acid Acrylamide Copolymer Resistant to Neuraminidase" see the whole document ---	9, 10, 19, 20, 42
A	WO 91 08747 A (GLYCOMED INC) 27 June 1991 see claims -----	42, 50, 57

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 97/03982

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9108747 A	27-06-91	AU 6902691 A	18-07-91
		AU 7153991 A	18-07-91
		WO 9108748 A	27-06-91
-----			

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード (参考)
C 0 7 H	15/04	C 0 7 H	15/04
	15/12		15/12
	15/14		15/14
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU		
(72) 発明者	ピーターセン, ジョン エス. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01720 アクトン, ベラントニ ドライブ 1		
(72) 発明者	ガリガパチ, ヴェンカタ アール. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02154 ワルタム, ミドルセックス サークル 33-19		
(72) 発明者	ニーナン, トーマス エックス. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02215 ボストン, セント メアリーズ ストリート ナンバー 2 71		